



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: C07D 401/04, A61K 31/4545, A61K 31/496, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61K 31/541, A61P 9/10, C07D 207/273, C07D 241/08, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 409/14, C07D 417/14, C07D 495/04	A1	(11) International Publication Number: WO 00/78747 (43) International Publication Date: 28 December 2000 (28.12.2000)
(21) International Application Number: PCT/JP00/04034		Published
(22) International Filing Date: 21 June 2000 (21.06.2000)		
(30) Priority Data: 11/176057 22 June 1999 (22.06.1999) JP 11/266280 20 September 1999 (20.09.1999) JP 2000/17956 24 January 2000 (24.01.2000) JP		
(60) Parent Application or Grant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. [/]; O. ITOH, Fumio [/]; O. HOSONO, Hiroshi [/]; O. KAWAMURA, Masaki [/]; O. KUBO, Keiji [/]; O. ITOH, Fumio [/]; O. HOSONO, Hiroshi [/]; O. KAWAMURA, Masaki [/]; O. KUBO, Keiji [/]; O. TAKAHASHI, Shuichi ; O.		
(54) Title: ACYLHYDRAZINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND USE THEREOF (54) Titre: DERIVES ACYLHYDRAZINE, PROCEDE D'ELABORATION ET UTILISATION		
(57) Abstract Novel acylhydrazine derivatives exhibiting an inhibitory activity against activated blood coagulation factor X, which are compounds of general formula (I) or salts thereof, wherein R is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; R ₁ and R ₂ are each hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl, or alternatively R ₁ and R ₂ or the substituent of X ₁ and R ₂ may be united to form an optionally substituted ring; X ₁ and X ₂ are each free valency, optionally substituted alkylene, or optionally substituted imino; D is oxygen or sulfur; A is -N(R ₃)-Y- or -N=Y-; R ₃ is hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, or acyl; Y is an optionally substituted chain hydrocarbon group or an optionally substituted cyclic group; and Z is (1) optionally substituted amino, (2) optionally substituted imidoyl, or (3) an optionally substituted nitrogenous heterocycle group.		
(57) Abrégé La présente invention concerne des dérivés acylhydrazine qui présentent une activité inhibitrice contre le facteur de coagulation sanguine X activé. Ces dérivés sont des composés représentés par la formule générale (I) ou certains de leurs sels. Dans cette formule, R est un groupe hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe hétérocyclique éventuellement substitué. R ₁ et R ₂ sont chacun hydrocarbyle éventuellement substitué, mais également, R ₁ et R ₂ ou le substituant de X ₁ et R ₂ peuvent être réunis pour former un cycle éventuellement substitué. X ₁ et X ₂ sont chacun alkylene éventuellement substitué à valence libre ou imino éventuellement substitué. D est oxygène ou soufre. A est -N(R ₃)-Y- ou -N=Y-. R ₃ est hydrogène ou hydrocarbyle éventuellement substitué ou acyle. Y est un groupe hydrocarbure à chaîne éventuellement substituée, ou un groupe cyclique éventuellement substitué. Enfin, Z est (1) amine éventuellement substituée, (2) imidoyle éventuellement substitué, ou (3) un groupe hétérocyclique azoté éventuellement substitué.		

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月28日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/78747 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 409/14, 417/14, 495/04, 241/08, 207/273, A61K 31/496, 31/4545, 31/506, 31/5377, 31/541, A61P 9/10 [JP/JP]; 〒563-0024 大阪府池田市鉢塚3丁目5番21C号 Osaka (JP). 久保恵司 (KUBO, Keiji) [JP/JP]; 〒562-0044 大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/04034

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日:

2000年6月21日 (21.06.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願平11/176057 1999年6月22日 (22.06.1999) JP
特願平11/266280 1999年9月20日 (20.09.1999) JP
特願2000/17956 2000年1月24日 (24.01.2000) JP

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

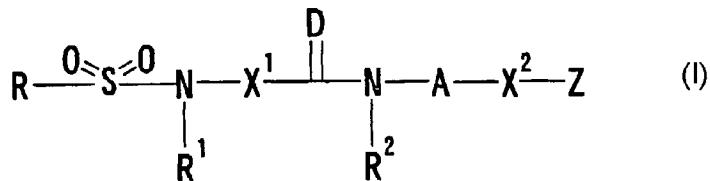
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

(54) Title: ACYLIHYDRAZINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: アシルヒドラジン誘導体、その製造法及び用途



(57) Abstract: Novel acylhydrazine derivatives exhibiting an inhibitory activity against activated blood coagulation factor X, which are compounds of general formula (I) or salts thereof, wherein R is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; R¹ and R² are each hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl, or alternatively R¹ and R² or the substituent of X¹ and R² may be united to form an optionally substituted ring; X¹ and X² are each free valency, optionally substituted alkylene, or optionally substituted imino; D is oxygen or sulfur; A is -N(R³)-Y- or -N=Y-; R³ is hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, or acyl; Y is an optionally substituted chain hydrocarbon group or an optionally substituted cyclic group; and Z is (1) optionally substituted amino, (2) optionally substituted imidoyl, or (3) an optionally substituted nitrogenous heterocycle group.

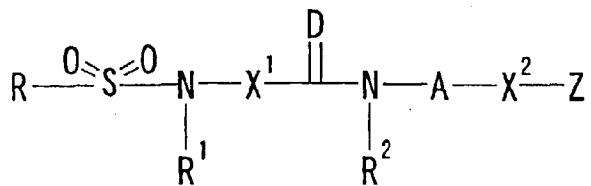
(続葉有)

WO 00/78747 A1



(57) 要約:

活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する新規アシリヒドラジン誘導体として、
式



[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を示し、R¹及びR²はそれぞれ水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹及びR²あるいはX¹の置換基及びR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹及びX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基又は置換されていてもよいイミノ基を示し、Dは酸素原子又は硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-又は-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基又はアシリル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基又は置換されていてもよい環状基を示し、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基又は(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。]で表される化合物またはその塩を提供する。

Description

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

1

明細書

10

アシリヒドラジン誘導体、その製造法及び用途

5 技術分野

本発明は活性化血液凝固第X因子（FXa）を阻害して抗凝固作用を有する、医薬として有用な新規アシリヒドラジン誘導体、その製造方法及び用途に関する。

20 背景技術

20 心筋梗塞、脳血栓症等の予防及び治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は出血傾向を示す副作用を有し、その安全性に問題が認められる。一方、FXa阻害剤は特異的に凝固因子のみを阻害し、抗凝固剤として用いられる。

30 これまで、FXa阻害作用を有する化合物が例えば特開平7-112970号、特開平5-208946号、WO 96/16940、WO 96/40679及びWO 96/10022、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー41卷3357頁(1998)等に開示されている。

35 40 上記FXa阻害作用を有する化合物は、FXa阻害作用が十分でなく、また、経口投与で十分な活性は示さないため、医薬として実用上満足な結果が得られていないとは言えない。

発明の開示

45 25 本発明は、FXaに特異的な阻害作用を有し、かつ経口投与で有効であり、血栓又は梗塞に基づく疾病の予防又は治療に安全な医薬として有用な新規アシリヒドラジン誘導体を提供するものである。

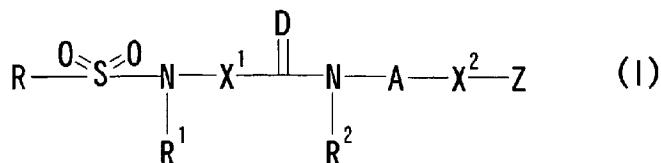
50 本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、カルボニル基に2つの窒素原子[—N(R²)—における窒素原子；および—N(R³)—または—N=における窒素

55

5

2

原子]が連続して隣接し、かつ末端に置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基又は置換されていてもよい含窒素複素環基を有することに化学構造上の特異性がある、式



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

- 〔式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹およびR²あるいはX¹の置換基およびR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹及びX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基又は置換されていてもよいイミノ基を示し、Dは酸素原子または硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-または-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略称することがある。)を初めて合成し、かつこの化合物がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたFXa阻害活性を有し、血栓又は梗塞に基づく疾患の予防治療薬の医薬として安全に経口投与できることを見い出し、これらに基づいて本発明を完成した。
- すなわち、本発明は
- 20 (1) 化合物(I)；
 - (2) 化合物(I)のプロドラッグ；
 - (3) Rが置換されていてもよい炭化水素基である前記(1)記載の化合物；
 - (4) Rが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物；
 - (5) Rがハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の化合物；
 - (6) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基である前記(1)記

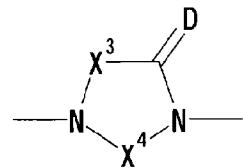
5

3

載の化合物；

(7) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である前記(

10 1) 記載の化合物；

(8) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

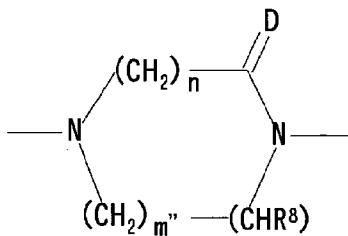
15

20

〔式中、X³は置換されていてもよいC₁₋₂アルキレンを、X⁴は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を

形成する前記(1)記載の化合物；

25

(9) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

30

35

〔式中、nは1又は2を、m''は1又は2を、R⁸は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換され

れていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換され

ていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換

されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基ま

たは置換されていてもよいスルファモイル基(好ましくは、水素原子、置換され

ていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキ

シル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基)を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形

成する前記(1)記載の化合物；

50

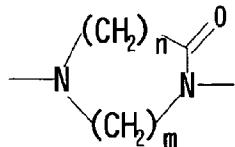
(10) R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

55

5

4

10



[式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基を形成する前記
(1) 記載の化合物；

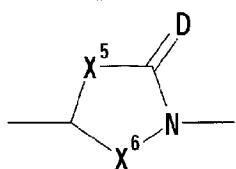
15

(1 1) n=1かつm=2である前記(1 0)記載の化合物；

20

5 (1 2) X¹の置換基およびR²が互いに結合して、-X¹-CD-N(R²)-で表
される2価の基が式

25

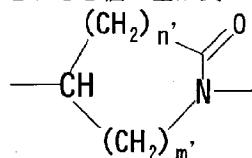


30

[式中、X⁵は結合手または置換されていてもよいメチレンを、X⁶は置換されて
いてもよいC₂₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表され
る基を示す前記(1)記載の化合物；

10 (1 3) X¹の置換基およびR²が互いに結合して、-X¹-CD-N(R²)-で表
される2価の基が式

35



40

[式中、n'は0又は1を、m'は2又は3を示す。]で表される基を示す前記

15 (1) 記載の化合物；

(1 4) n'=0かつm'=2である前記(1 3)記載の化合物；

45

(1 5) R¹およびR²がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アル
キル基である前記(1)記載の化合物；

50

(1 6) 置換されていてもよいイミノ基が式-N(R⁴)-〔式中、R⁴は水素原子

20 、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す〕で表される基である
前記(1)記載の化合物；

55

5

5

(17) X¹がメチレンである前記(1)記載の化合物；

(18) X²が結合手である前記(1)記載の化合物；

10

(19) R³が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である前記(1)記載の化合物；

15

5 (20) R³が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；

20

(21) Yが置換されていてもよい環状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

25

(22) Aが—N(R³)—Y—であり、Yが置換されていてもよいフェニレンである前記(1)記載の化合物；

30

(23) Yが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物；

35

(24) Yが置換されていてもよいピペリジン残基である前記(1)記載の化合物；

40

(25) Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物；

45

(26) Dが酸素原子である前記(1)記載の化合物；

50

(27) 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-ブロモナフ

55

20 タレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリ

60

ジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-ブ

65

ロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチ

70

ル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}

75

-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、{[4-(6-クロロナフ

80

85

90

95

100

5

6

タレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル] [1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピ
リジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロ
ロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ
ノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル
)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン
カルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチ
ル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸ア
ミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-{メチル
[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アミノメチル-4-
(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-
2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジ
ノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸および4-(6-クロロナフタレン-2-スルホ
ニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペ
ラジン酢酸からなる群から選ばれた化合物またはその塩；
(28) 前記(27)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；
(29) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬
組成物；
(30) 抗血液凝固剤である前記(29)記載の組成物；
(31) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(29)記載の組成物；
(32) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記(29)
記載の組成物；
(33) 式(I I) RSO_2Q [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(I I I)

10

15

20

25

30

35

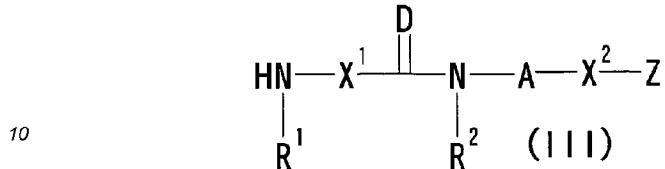
40

45

50

55

5



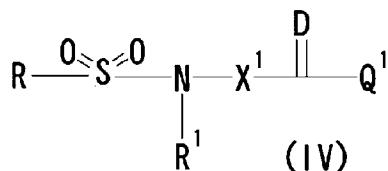
7

10

15

〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

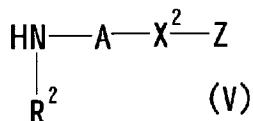
式 (IV)



20

25

〔式中、Q¹は脱離基を、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（V）

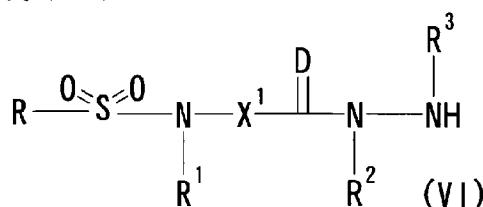


30

〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

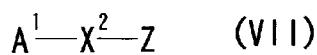
35

式(VI)



40

〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（VII）



50

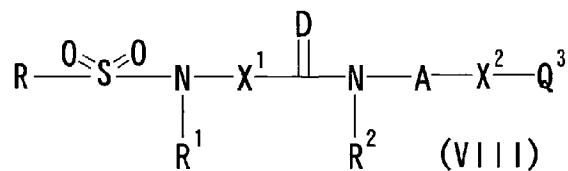
[式中、 A^1 は $Q^1 - Y -$ または $O = Y -$ を示し、 Q^1 は脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させ

5

8

るか；

式 (V I I I)



15

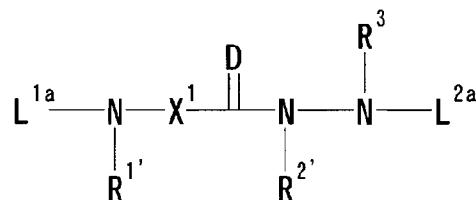
〔式中、 Q^3 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（IX）



〔式中、 Q^4 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする前記（1）記載の化合物又はその塩の製造法；

25

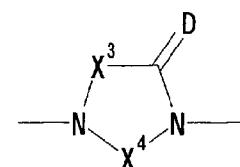
10 (34) 式



35

〔式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示す、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩；

45

(35) $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{C}(=\text{D})-\text{N}-$ とともに式

55

5

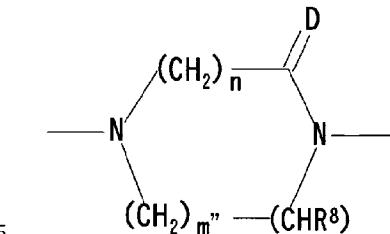
9

〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記（34）記載の化合物；

10

（36） $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式

15



20

〔式中、nは1又は2を、m''は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシリル基、置換

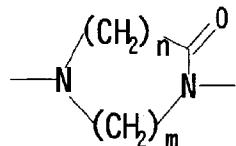
25

されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシリル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する前記（34）記載の化合物；

30

（37） $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD-N-$ とともに式

35



40

〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基を形成する前記

（34）記載の化合物；

（38）n=1かつm=2である前記（37）記載の化合物；

50

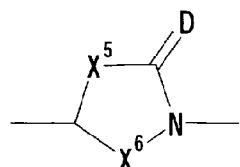
（39） X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式

55

5

10

10



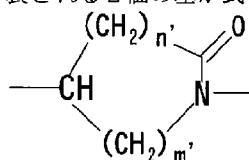
15

[式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、 D は酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を示す前記(34)記載の化合物；

20

5 (40) X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-X^1-CD-N(R^{2'})-$ で表される2価の基が式

25



30

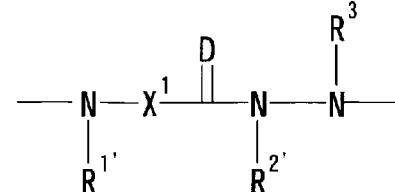
[式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。]で表される基を示す前記(34)記載の化合物；

35

10 (41) $n'=0$ かつ $m'=2$ である前記(40)記載の化合物；

(42) 式

40



45

[式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $R^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $R^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩を含有する酵素阻害剤または受容体調節剤；

50

(43) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(42)記載の剤；

20 (44) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記(

55

5

11

42) 記載の剤；

(45) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

(46) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子の阻害方法；

(47) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法；

(48) 血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(49) 活性化血液凝固第X因子阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(50) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

等に関するものである。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

前記式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられ、中でもアリール基等が好ましい。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチ

5

12

ル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC₁₋₁₀アルキル基(好ましくはC₁₋₆アルキル等)等が挙げられる。

10

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基等が挙げられる。

20

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。

25

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

30

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC₃₋₉シクロアルキル等が挙げられる。

35

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等のC₃₋₉シクロアルケニル基等が挙げられる。

40

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC₄₋₆シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

45

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナント

55

5

13

リル、アセナフチレニル等のC₆₋₁₄アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

10

また、炭化水素基の例として、1, 2-ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2～3個の基（好ましくは2種以上の基）の総合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

15

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

20

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、

25

イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式

30

複素環基及び芳香族総合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサ

35

リニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-

40

45

50

55

5

14

−a] ピリジル、イミダゾ [1, 5−a] ピリジル、イミダゾ [1, 2−b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2−a] ピリミジニル、1, 2, 4−トリアゾロ [4, 3−a] ピリジル、1, 2, 4−トリアゾロ [4, 3−b] ピリダジニル等) などの8～12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ [b] チエニルなど) などが挙げられる。

10

10 「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員(好ましくは5～6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1, 2, 3, 4−テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4−テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族单環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

15

25 Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基(例えば式−C (U') =N−U [式中、UおよびU'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す(Uは好ましくは水素原子を示す)]で表される基など)、置換されていてもよいアミジノ基(例えば、式−C (NT' T'') =N−T [式中、T, T'およびT''はそれぞれ水素原子又は置換基を示す(Tは好ましくは水素原子を示す)]で表される基など)、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバ

20

25

30

35

40

45

50

55

5

15

モイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキソ基を有していてもよく、例えば、Rがベンゾピラニルである場合、Rはベンゾー- α -ピロニル、ベンゾ- α -ピロニルなどを形成していてもよい。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン等のC₆₋₁₄アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等のC₁₋₆アルキル基等）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル等のC₂₋₆アルケニル基等）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシリル基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、C₁₋₆アルキルまたはアシル基（例、ホルミル、C₂₋₆アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様

55

5

16

なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃₋₇シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられ、ここで、

置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC₁₋₆アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基

5

17

としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

10

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたハテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

15

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、

20

イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジ

25

アゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリ

30

ル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピ

35

リミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、

40

20 ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリ

45

ニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ

55

5

18

[1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)などの8~12員の芳香族複合環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の

5 同一または異なる複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

15

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)

20

10 の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した

25

非芳香族複素環基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基

30

15 としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等のC₁₋₆アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル等のC₂₋₆アルケニル基等)、低級アルキニル基(例えばエチニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等が挙げられる。

35

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されて

40

45 いてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものが挙げられる。

50

55

5

19

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、アシル基（C₁₋₆アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）、複素環基（Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジルなど）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、C₁₋₆アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、C₁₋₆アルコキシイミドイル、C₁₋₆アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1～2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が空素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニ

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

20

ル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル、

10 イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基、好ましくはフェニ

15 ル-C₁₋₄アルキル基等)、アリールアルケニル基(例えば、シンナミル等のC₈-₁₀アリールアルケニル基、好ましくはフェニル-C₂₋₄アルケニル基等)、複素環基(例えば前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級アルキ

20 ル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アル

25 キル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイ

30 ル等)、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、二トロ基、シアノ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ

25

30

35

40

45

50

55

5

21

素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキルチオ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等が挙げられ、特にメチルチオ、エチルチオ等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等)、C₃₋₆シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₇₋₁₀アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C₁₋₄アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アル

5

22

コキシカルボニル基等を有していてもよいビペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノカルボニル、1-ビペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等）等を有していてもよい1-ビペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

20

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

25

エステル化されていてもよいカルボキシル基としては遊離のカルボキシル基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

30

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基等が挙げられ、

なかでもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁₋₃アルコキシカルボニル基等が好ましい。

40

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇₋₁₂アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

45

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくはC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

50

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモ

55

5

23

イル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

10

置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

15

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、ブロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

20

Rとしては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール基（好ましくは、ハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₄アリール基等、さらに好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル等、とりわけ好ましくは、6位にハロゲン原子を有する2-ナフチル等）が好ましい。

25

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基等、さらに好ましくはベンゾピラニル基）が好ましい。

30

前記式中、R¹およびR²あるいはR¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられるが、なかでも置換されていてもよい低級（C₁₋₄）アルキル基が好ましい。

35

また、R¹およびR²は互いに結合して環を形成していてもよく、R¹およびR²が互いに結合して、-N-X¹-CD-N-とともに、「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」を形成していてもよい。

40

当該「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒

55

5

24

素原子を2または3個含む二価の5ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と2個の窒素原子とから構成される二価の5ないし8員含窒素複素環基）などが挙げられる。

10

これらの「二価の含窒素複素環基」は、R²で表される置換基が結合する窒素原

15

子に隣接した炭素原子上にオキソ基またはチオキソ基を有し、「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」を形成するが、かかる「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」の具体例としては、例えば、2-オキソイミダゾリジン-1, 3-ジイル、2-オキソイミダゾロン-1, 3-ジイル、2-オキソピペラジン-1,

20

4-ジイル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1, 4-ジイル、

10 2-オキソホモピペラジン-1, 4-ジイル、5-オキソホモピペラジン-1,

4-ジイル、2-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、5

25

-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1,

5-ジアザシクロオクタン-1, 5-ジイル、5-オキソ-2, 3-デヒドロホモ

ピペラジン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン

15 -1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリア

ジイン-1, 4-ジイル、6-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン-1,

4-ジイル等が挙げられる。

30

上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含

35

窒素複素環基」の置換基としては、1つのオキソ基またはチオキソ基以外に、例

20 えば置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、オキソ

40 基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置

換されていてもよい低級アルキリデン基、置換されていてもよい低級アラルキリ

45 デン基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）

25 などで置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカル

ボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチ

オカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基等（好ましくは、置

50

換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル

基、置換されていてもよいカルバモイル基、など）が挙げられ、これらの任意の

55

5

25

置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1ないし2個）置換していくてもよい。

10

ここで、「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、1～2個の置

換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換さ

れていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、

15

エステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸由来のアシル基、カル

ボン酸由来のアシル基等が挙げられ、「置換されていてもよいアルキル基」、「

置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモ

20

イル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化され

てもよいカルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸

由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化

25

水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されて

いてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、

「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカ

30

ルボキシル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシ

ル基」と同様のものが挙げられるが、「置換されていてもよいアミノ基」の好ま

しい例としては、(1)メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブ

チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の低級(C_{1-6})アルキル基、

(2)モノまたはジー低級(C_{1-6})アルキルカルバモイル基、(3)メタンスル

20 ホニル、エタンスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル、(4)ホルミル、アセ

チル、プロピオニル、ビバロイル等の C_{1-6} アルカノイルおよび(5)ベンゾイル

40

から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、

例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、

45

sec-ブチル、tert-ブチル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エ

チル等が好ましい。その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、

塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキルまたはアシル基(例、ホルミル、 C_{2-6}

50

アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカル

ボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ベンゼンスル

55

5

26

ホニル等)で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルまたはアシリル基(例、ホルミル、C₂₋₆アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基、水酸基、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルコキシ等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換してもよい。

20

「置換されていてもよい低級アルキリデン基」としては、例えばメチリデン、エチリデン等のC₁₋₆アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換してもよい。

15

「置換されていてもよい低級アルキリデン基」としては、例えばベンジリデン等のC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1又は2個)置換してもよい。

25

「ハロゲン原子などで置換されていてもよい低級アルコキシ基」における低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、該低級アルコキシ基は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい低級アルキル基」における「低級アルキル基」と同様な置換基を有していてもよい。

30

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されてもよいカルボキシル基と同様のものが挙げられる。

40

「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカル

55

5

27

バモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基および置換されていてもよいスルファモイル基と同様のものが挙げられる。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

- 5 前記「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホン酸由來のアシル基、カルボン酸由來のアシル基などが挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられ、該低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換されていてもよいアリール基【例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、イソブロボキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）等でそれぞれ置換されていてもよいフェニルまたはナフチル】、置換されていてもよい水酸基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよい水酸基と同様のもの等）、置換されていてもよいチオール基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいチオール基と同様のものなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいアミノ基と同様のもの等）、エステル化されていてもよいカルボキシル基（例、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていても

5

よいカルボキシル基と同様のものなど) 等が挙げられる。また、「置換されていてもよいメルカプト基」において、硫黄原子は酸化されていてもよく、例えば、
10 S(O)_k [kは0ないし2の整数を示す] で表される構造を有していてもよい。

15

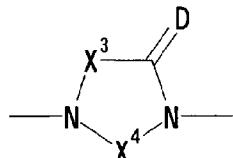
20

25

前記した「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換
5 されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、
15 「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としての「エ
スチル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモ
イル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていても
20 よいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシリル基」および「カルボン酸由
10 来のアシリル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水
素基」の置換基としての「エスチル化されていてもよいカルボキシル基」、「置
換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモ
イル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシ
25 ル基」および「カルボン酸由来のアシリル基」と同様のものなどが挙げられる。

30

15 前記した「二価の含窒素複素環基」としては、例えば式

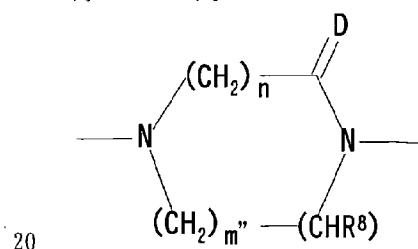


35

40

45

[式中、X³は置換されていてもよいC₁₋₂アルキレンを、X⁴は置換されていても
よいC₁₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。] で表される基が
好ましく、式



50

[式中、nは1又は2を、m''は1又は2を、R⁸は水素原子、置換されていても
よい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換さ

55

5

29

れていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシリ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシリ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。】で表される基がさらに好ましい。

20

ここで、X³で示される「置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン」における「C₁₋₂アルキレン」としては、メチレン、エチレンなどの直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「C₁₋₂アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。また、X⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン」における「C₁₋₃アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン等の直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「C₁₋₃アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

25

前記式中、R⁸で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいメルカブト基」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシリ基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいメルカブト基」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシリ基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカ

55

5

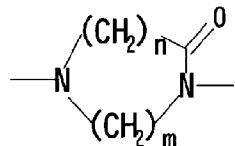
30

ルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」と同様なものが例示される。

10

なかでも、前記した「二価の含窒素複素環基」としては、式

15



5 [式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基等が好ましい。

前記式中、mとしては2が好ましく、nとしては1が好ましい。

20

前記した「二価の含窒素複素環基」としては2-オキソピペラジン-1, 4-ジイルが最も好ましい。

25

また、X¹の置換基およびR²は互いに結合して環を形成していてもよく、-X¹-CD-N(R²)-で表される2価の基が「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」を形成していてもよい。当該「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を1ないし3個含む二価の5ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と1個の窒素原子とから構成される二価の5ないし7員含窒素複素環基）などが挙げられる。

30

これらの「二価の含窒素複素環基」は、R²で表される置換基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上にオキソ基またはチオキソ基を有し、「二価の5ないし8員含窒素環状アミド基」を形成するが、かかる「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」の置換基としては、R¹およびR²は互いに結合して形成する「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

45

X¹の置換基およびR²が互いに結合して形成する「二価の含窒素複素環基」としては、例えばかかる「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」としては、式

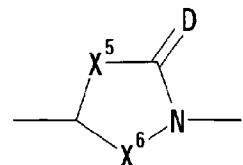
50

55

5

31

10



15

[式中、X⁵は結合手または置換されていてもよいメチレンを、X⁶は置換されていてもよいC₂₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基が好ましい。

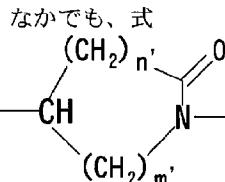
20

5 ここで、X⁵で示される「メチレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。また、X⁶で示される「置換されていてもよいC₂₋₃アルキレン」における「C₂₋₃アルキレン」としては、エチレン、プロピレンなどの直鎖状のアルキレンなどが挙げられ、該「C₂₋₃アルキレン」は、上記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

25

10 10 「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

35



35 [式中、n'は0又は1を、m'は2又は3を示す。]で表される基等が好ましい。

40

15 前記式中、m'としては2が好ましく、n'としては0が好ましい。

45

前記した「二価の含窒素複素環基」としては、2-ビロリドン-1、3-ジイ

ルが最も好ましい。

50

X¹およびX²で示される「置換されていてもよいアルキレン基」における「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペニチレン等の直鎖状低級(C₁₋₆)アルキレン等が挙げられ、中でもメチレン、エチレン等のC₁₋₄アルキレン等が好ましい。「アルキレン基」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と

55

5

32

同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₆アルキル等）]、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、N-モノ低級(C₁₋₆)アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級(C₁₋₆)アルキルカルバモイル基等]、シアノ基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基（前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化され
ていてもよいカルボキシル基」と同様のものが挙げられる）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

X¹およびX²で示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば式-N(R⁴)-〔式中、R⁴は水素原子または置換基を示す〕で表される基などが挙げられるが、R⁴としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基（好ましくは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基）等が好ましい。

前記式中、R⁴で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

前記式中、R⁴で示される「アシリル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシリル基」

および「カルボン酸由来のアシリル基」と同様のものが挙げられるが、ホルミル、置換されていてもよい低級(C₂₋₅)アルカノイル基などが好ましく、低級(C₂₋₅)アルカノイル基などがさらに好ましい。

前記式中、X¹としてはメチレンが好ましく、X²としては結合手が好ましい。

前記式中、Dは酸素原子または硫黄原子（好ましくは、酸素原子）を示す。

前記式中、Aは-N(R³)-Y-または-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシリル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示す。

R³で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、R³で示される「ア

55

5

33

シル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「スルホン酸由来のアシリ基」および「カルボン酸由来のアシリ基」と同様のものが挙げられるが、R³としては、水素原子、置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル基、ホルミル、置換されていてもよい低級(C₂₋₅)アルカノイル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル基などがさらに好ましい。

10

Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」における「鎖状の炭化水素基」としては、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」としての「直鎖状又は分枝鎖状(好ましくは直鎖状)の脂肪族炭化水素基」における1

20

10 つの炭素原子から1～2個の水素原子を取り除いて形成される二価または三価の基などが挙げられ、より具体的には、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基(前記したX¹およびX²で示される「置換されていてもよいアルキレン基」と同様なものなど)、任意の炭素原子上に置換基を有していてもよい、式=CH-(C_{H₂})_k-〔式中、kは0～5の整数を示す〕で表される基などが挙げられる。

25

15 Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」としての「鎖状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブ

30

20 チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₆アルキル等)〕、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した「置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、N-モノ低級(C₁₋₆)アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級(C₁₋₆)アルキルカルバモイル基等〕、シアノ基、

35

40 45 25 ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基(前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様のものが挙げられる)等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

50

55

5

34

また、Yで示される「置換されていてもよい鎖状の炭化水素基」（好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基）における「鎖状の炭化水素基」は、任意のメチレン基がオキソ基で置換され、カルボニル基を形成していてもよく、その具体例としては、-CH₂-CH₂-のメチレン基がオキソ基で置換された式-5 (C=O)-CH₂-で表される基などが挙げられる。

10

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基としては、前記した「二価の含窒素複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。

15

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、二価または三価の環状炭化水素基又は複素環基（好ましくは複素環基）等が挙げられる。

20

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「炭化水素基」としては、飽和又は不飽和の環状の二価又は三価の炭化水素基が挙げられる。

25

ここで、飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC₃₋₉シクロアルキル、好ましくは、C₅₋₇シクロアルキル、さらに好ましくはシクロヘキシリル等）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水素原子を1個取り除いた基（例えば、C₅₋₇シクロアルキレン、好ましくは、1,4-シクロヘキシレンなど）が挙げられる。

30

ここで、不飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルケニル基（例えば、2-シクロペンテニル-1-イル、3-シクロペンテニル-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテニル-1-イル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等）、シクロアルカジエニル基（例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC₄₋₆シクロアルカジエニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等、好ましくは、フェニル）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水素原子を1個取り除いた基が挙げられ、なかでも、フェニレンが好ましく、とりわけ、1,4-フェニレンが好ましい。

35

40

45

50

55

5

35

該「二価の炭化水素基」としては、C₅₋₇シクロアルキレン（好ましくは、1, 4-シクロヘキシレンなど）、フェニレン（好ましくは、1, 4-フェニレンなど）などが好ましい。

10

ここで、「飽和または不飽和の環状の三価の炭化水素基」としては、上記した
5 「飽和または不飽和の環状の二価の炭化水素基」が結合手を有する何れかの炭素
15 原子から水素原子1個を取り除いて形成される基などが挙げられる。

15

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「二価の複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたハテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし6員の二価の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

25

「二価の芳香族複素環基」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、
30 ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1,
15 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、
20 1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール等の5員芳香族複素環、及び例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジン、
25 1, 3, 5-トリアジン等の6員芳香族複素環等の相違する2個の環原子から2個の水素原子を除いて得られる二価の基等が挙げられる。

35

「二価の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の5～6員の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

40

Yで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としての「三価の複素環基」としては、上記した「二価の非芳香族複素環基」が結合手を有する何れかの原子に結合手1個を付加して形成される基などが挙げられる。

45

Yとしては、置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいピペリ

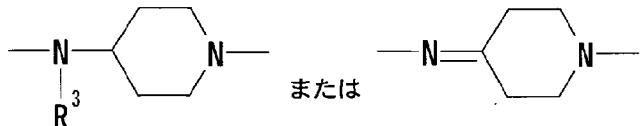
55

5

36

ジンなどが好ましい。

前記式中、Aとしては、式



で表される基が好ましく用いられる。

5 Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよいアミノ基」のうち、(a)～(d)のいずれかである。

緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等）、

アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられ、かかる環状アミノ基は、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様のものを同様な数有していてもよい。

20 また、Zで示される「置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が α 位に「置換されていてもよいイミノ基」を含む場合、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、後述のZで示される「置換されていてもイミドイル基」で置換されるとする（基を形成するが、例えば、式 $N(R'_1)C(R'_2)=N$

25 R' , ' , [式中、R' , ' は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R' , ' は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示し、R' は水素原子、置換されていてもよい

5

37

もよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基を示す]で表される基なども、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」に含まれる。また、「置換されていてもよいイミドイル基」において、R'がメルカプト基又は水酸基を示し、R''が水素原子を示す場合、該「置換されていてもよいイミドイル基」はそれぞれ式 $-C(=O)-NH_2$ 又は $-C(=S)-NH_2$ で表される基を示してもよい。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

前記式中、R'''、R'及びR''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」

と同様のものが挙げられ、R'''およびR'で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられ、R'で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様のものが挙げられ、R'''で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものあるいは前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

式(I)で表される化合物において、R'''がカルボン酸由来のアシル基である化合物は、R'''が水素原子である化合物のプロドラッグとして有用である。

R'''で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、Rで示される「カルボン酸由来のアシル基」は、例えば、式-COO R'''' 〔式中、R''''は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される基などのようにエステル化されていてもよいカルボキシル基などであってもよい。

R''''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げら

55

5

38

れる。

R'''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の好ましい例としては、例えば、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキルなどが挙げられる。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したR'で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様のものが挙げられる。

式-COO R'で表される基としては、なかでも、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、C₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、アセトキシ-tert-ブトキシカルボニルなど）、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニルオキシメトキシカルボニルなど）、5-C₁₋₄アルキル-2-オキソジオキソレン-4-イル-C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、5-メチル-2-オキソジオキソレン-4-イルメトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」として、より具体的には、例えばアミノ基、C₆₋₁₀アリール基（好ましくは、フェニル）等でさらに置換されていてもよいモノ-又はジ-低級(C₁₋₆)アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ベンジルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル-t-ブチルアミノ、ベンジルメチルアミノ等）、式-N(R')-C(R')=N-R''' [式中、R'は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、水素原子又は低級(C₁₋₆)アルキル基）を示し、R'''は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基（好ましくは、水素原子又はカルボン酸由来のアシル基）を示し、R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基（好ましくは、水素原子、低級(C₁₋₆)アルキル基、アミノ基又はモノ-又はジ-低級(C₁₋₆

30

35

40

45

50

55

5

39

）アルキルアミノ基）を示す】で表される基（例えば、グアニジノ基、ホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基など）、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ基など）等が用いられる。

10

Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」としては、例えば、

15

5 式-C(R')=N-R' [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基等が挙げられる。

20

ここで、R'が置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドラジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）を示す

25

10 場合、Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」は、置換されていてもよいアミジノ基を形成する。このような置換されていてもよいアミジノ基の具体例としては、1～2個の低級(C₁₋₆)アルキル基、低級(C₁₋₆)アルカノイル基、ベンゾイル基などで置換されていてもよいアミジノ基（例えば、アミジノ、N-メチルアミジノ、N-エチルアミジノ、N-プロピルアミジノ、N,N'-ジメチルアミジノ、N,N'-ジエチルアミジノ、N-メチル-N'-ジエチルアミジノ、N-ホルミルアミジノ、N-アセチルアミジノ等）などが挙げられる。

30

上記式中、R'の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₆アルキル基）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル；ベンゾイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC₁₋₈アルコキシカルボニル等；例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル等）、水酸基などが挙げられ、R'的好ましい例としては、水素、低級アルキ

35

20 ル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₆アルキル基）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、1～2個の同一または異なった低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₆アルキル基）又はアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等）で

40

25 50 ル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₆アルキル基）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、1～2個の同一または異なった低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₆アルキル基）又はアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等）で

55

5

40

置換されていてもよいアミノ基、ヒドラジノ基、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ピペラジノなど）など）、水酸基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等のC_{1～6}アルコキシ基）、メルカプト基、低級アルキルチオ基（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ等のC_{1～6}アルキルチオ基）などが挙げられる。

15

上記式中、R'、R''としては、水素が好ましい。

20

上記式中、R'としては、水素、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、なかでも、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、C_{1～4}アルキルで置換されていてもよいアミノなど）が好ましい。

25

Zで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個）含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられる。

30

「芳香族含窒素複素環基」としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル（1, 2, 4-トリアゾリル-1-イル、1, 2, 4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-, 3-又は4-ピリジル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、なかでも、5～6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ピリジルなどが好ましい。

また、ピリジルとしては、2位に置換基（例、置換されていてもよい低級アル

55

5

41

キル基など)を有していてもよい4-ピリジルが好ましい。

「非芳香族含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族含窒素複素環基」の部分還元体(例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど)の他、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル(2-、3-又は4-ピペリジル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル(1-ピペラジニル等)、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5~6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

Zで示される「含窒素複素環基」の置換基としては、前記したRで示される「複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。また、含窒素複素環基を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。また、Zで示される「含窒素複素環基」の置換基同士が結合して環(例、ベンゼン環など)を形成していてもよい。

Zとしては置換されていてもよい含窒素複素環基等が好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基等が好ましい。

化合物(I)としては、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸。

20

15

5

15

20

25

25

30

35

40

45

50

55

25

50

55

5

42

ルポン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸アミド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸またはこれらの塩などがとりわけ好ましく用いられる。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

15 化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシリル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えは、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペニチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)の水酸基がアシリル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えは、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えは、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジ

55

5

43

メチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

10

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

15

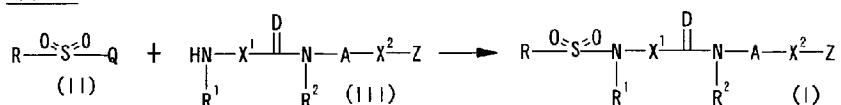
化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

20

化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方法A～Dで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

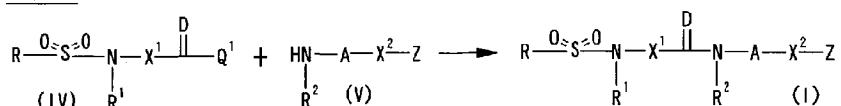
25

方法A



30

方法B



35

40

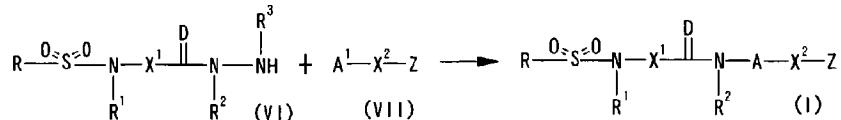
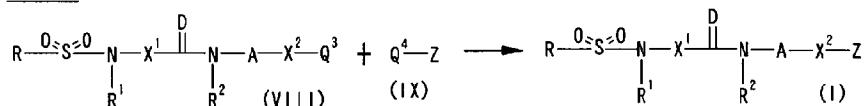
45

50

55

5

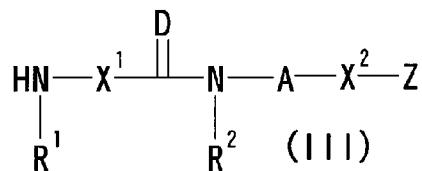
44

方法C方法D

5

方法A

式 $\text{R S O}_2 \text{Q}$ (II) [式中、Qは脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (II) 又はその塩と式 (III)



30

10 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

35

前記式 (II) 中、Qは脱離基を示す。Qで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）あるいはスルホン酸の反応性誘導体（例、スルホン酸無水物、活性スルホン酸アミド（例、1, 2, 4-トリアゾリド、イミダゾリド等）、4級アミンスルホニル体（例、N-メチルピロリジニウム塩等）、ビススルホニルイミド（例、N-フェニルビススルホニルイミド等）等）を形成する基等が挙げられる。

40

本法は化合物 (II) 又はその塩を化合物 (III) 又はその塩と反応させることにより行われ、化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

45

20 本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブ

50

55

5

ロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロ

10

ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエ

15

タン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等の

20

ニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

25

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、ト

リ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、マーコリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

35

反応は化合物(III)1モルに対して化合物(II)を約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルを用いる。

40

反応温度は約-80℃ないし約100℃、好ましくは約-50℃ないし約80℃である。

45

反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

方法B

式(I V)

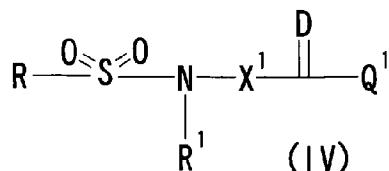
50

55

5

46

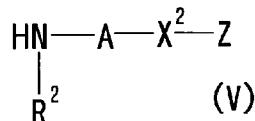
10



15

(式中、 Q^1 は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基等の遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物（IV）と式（V）

20



25

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物（V）を反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

30

10 本法は化合物（V）又はその塩と遊離酸（IV）又はその塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）とを反応させることにより行われる。化合物（V）の塩としては、前記した化合物（I）と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩が挙げられる。

35

15 化合物（IV）に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩等）等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、 N, N -ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライド

40

20 としては例えば酸クロライド、酸プロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C_{1-4} アルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸（IV）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水

50

55

5

47

物)、C₁₋₆脂肪族カルボン酸混合酸無水物(例えば遊離酸(IV)と酢酸、シアノ

酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ビバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物)、C₇₋₁₁芳香族

10

カルボン酸混合酸無水物(例えば遊離酸(IV)と安息香酸、p-トルイル酸、p-

5 -クロロ安息香酸等との混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(例えば

15

メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物)等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド(例えば遊離酸(IV)とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC₁₋₆アルキル(例えばメチル、

20

エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、C₁₋₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、オキソ、チオキソ、C₁₋₆アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい)等が挙げられる。

25

活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル(例えばジエトキシリニン酸エステル、ジフェノキシリニン酸エステル等)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンimidエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-

30

20 ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物

35

〔これらの複素環はC₁₋₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、C₁₋₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-

40

25 -ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、C₁₋₆アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例えば2-ピリジルチオールエステル、2-

45

50 ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤(例えばカルボジ

55

5

イミド類 (DCC、WSC、DIC等)、りん酸誘導体（例えば、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）等）の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

10

反応は化合物(IV)1モルに対して化合物(V)約1ないし約5モル、好ましく
5 は約1ないし約2モルである。

15

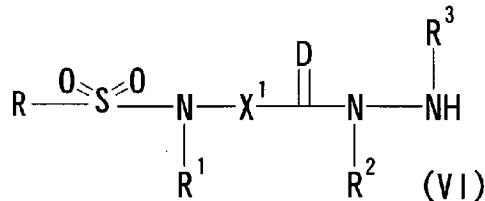
反応温度は約-50℃ないし約150℃、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。

20

反応時間は化合物(IV)又は(V)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし
約48時間である。

方法C

25



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (VI) 又はその塩と

35

$$15 \quad \text{式 (V I I)} \quad A^1 - X^2 - Z$$

10

[式中、A¹は Q²-Y-または O=Y-を示し、Q²は脱離基（例、ハロゲン原子、式 R⁵-SO₂-O-（式中、R⁵はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基など）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させることによって化合物(I) 又はその塩を製造することができる。

45

本法は化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させることにより行われる。

前記式 (VII) 中、 Q^2 で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

50

前記式中、R⁶で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基
25 としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチ

5

49

ル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシリ、イソヘキシリ、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₄アルキル基が好ましい。R⁵で示されるハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

10

R⁵で示されるフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基（前記したR⁵で示される低級アルキル基と同様のもの）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基等が用いられる。

15

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等の

20

ハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

25

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カルボキシル-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸

30

35

40

55

5

ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（n-プロピル）アミン、トリ（n-ブチル）アミン、ジイソブロピルエチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

15

反応は化合物（VI）1モルに対して化合物（VII）を約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約50モルを用いる。

20

反応温度は約-30℃ないし約250℃、好ましくは約-10℃ないし約200℃である。

25

反応時間は化合物（VI）又は（VII）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

30

また化合物（VI）又はその塩とオキソ基を有する化合物（VII）又はその塩との反応により、置換基Aが二重結合を有する化合物（I）を製造し、つづいて還元的アミノ化反応に付して、置換基Aが単結合を有する化合物（I）又はその塩を製造することもできる。

35

本還元アルキル化反応に用いられる還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシリチウムアルミニウム、水素化トリ-tert-ブトキシリチウムアルミニウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアリミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化シアン化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノ化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム等の金属水素錯化合物やトリエチルシランなどが好ましく用いられる。また触媒を用いた接触還元法を用いてもよい。かかる触媒としては、

40

パラジウムブラック、パラジウム炭素、パラジウムシリカゲル、パラジウム-硫酸バリウム等のパラジウム触媒、酸化白金、白金炭素、白金黒等の白金触媒、ロジウム炭素、ロジウムアルミナ等のロジウム触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム炭素等のルテニウム触媒、ラネーニッケル等を用い水素雰囲気下に反応が行われる。触媒の使用量は化合物（I）1モルに対して約0.0001～約2モル、好

55

5

51

ましくは約0.001～約1モルである。また本接触還元反応は一般に常圧で行われるが、必要により加圧下に行っててもよい。かかる圧力としては通常約1～約10気圧、好ましくは約1～約100気圧である。

10

この反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。

15

- 5 このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等が単独15 又は混合溶媒として用いられる。

30

- 30 また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物(I) 1モルに対して約0.01～約20モル、好ましくは約0.1～約10モルである。

40

反応温度は約-30～約150℃、好ましくは約-10～約120℃である。

反応時間は化合物(I) の種類、溶媒の種類、反応温度により異なるが、通常約10分間～約72時間、好ましくは約15分間～約48時間である。

45

- 45 また、式(VI) で表される化合物のなかでも、R³がアシリル基である化合物は新規な化合物であり、式(I) で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

50

方法D

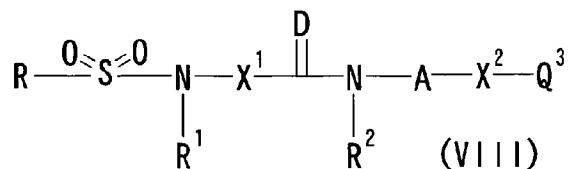
式(VIII)

55

5

52

10



15

[式中、Q³は脱離基（YまたはX²の窒素原子に結合する場合は水素原子など、Y

20

またはX²の炭素原子に結合する場合はハロゲン原子、シアノ基、クロスカップリング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、式

25

R⁶—SO₂—O—（式中、R⁶はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物（VIII）又はその塩と式

30

Z—Q⁴（IX）[式中、Zが置換されていてもよいアミノ基でない場合、Q⁴は脱離基（ハロゲン原子、式 R⁷—SO₂—O—（式中、R⁷はハロゲン原子で置換さ

35

れていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基、クロスカッピング反応可能な例えばホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、等）を表し、Zが置換されていてもよいアミノ基である場合、Q⁴は水素原子などを表し、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物（IX）又はその塩とを反応させて、化合物（I）を製造することができる。

40

前記式中、Q³で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。R⁶およびR⁷はそれぞれハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。R⁶およびR⁷で示さ

45

れる低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソ

50

プロピル、ブチルなどが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、これらハロゲン原子は、任意の位置に1～9個、好ましくは1～5個置換していてもよい。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基

55

としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどのC₁～₆アルキル基）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、

55

5

ブトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

10

本法は化合物(VIII)又はその塩と化合物(I X)又はその塩とを反応させることにより、化合物(I)を製造する。

15

5 本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム

20

10 などの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

25

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

30

35 反応は化合物(VIII)1モルに対して化合物(I X)約0.8~1.0モル、好ましくは約0.9~5モル、塩基約1~約100モル、好ましくは約1~約20モルが用いられる。

40

40 反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約-5℃~約200℃である。

45 反応時間は化合物(VIII)、化合物(I X)、塩基文は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

50 本反応は、場合によって金属触媒を用いることによって反応を促進させることができる。かかる金属触媒としては、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム

55

5

54

、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルなど】、ニッケル化合物【例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど】、ロジウム化合物【例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど】などが用いられるが、なかでも、パラジウム化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VIII) 1モルに対して約1～0.00001モル、好ましくは約0.1～0.00001モルである。

また、本反応は封管中で行ってもよい。

20

化合物(I)において、Zが置換されていてもよいアミジノ基である化合物は、
Q³がシアノ基で表される化合物(VIII)又はその塩と低級アルコールを反応させてイミノエーテルを製造し、次いでアミン類と反応させることにより製造することができる。

25

低級アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、
2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のC₁₋₄アルコール類などが挙げ
られる。

30

本反応は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法A
で述べた溶媒がそのまま用いられるが、アルコール類をそのまま溶媒として用い
てもよい。

35

本反応は、通常酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタン
スルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリ
フルオロ酢酸等の有機酸など)および塩基(例、カリウムメトキシド、ナトリウ
ムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブтокシドなど)の存在
下に行われる。これらの酸および塩基の使用量は触媒量(約0.001モル)から大過剰用いられることもある。

45

反応温度は約-50℃～約150℃、好ましくは約-20℃～約100℃である。

50

反応時間は化合物(VIII)、酸、塩基の種類又は溶媒の種類によって異なるが、
通常約30分間～約240時間、好ましくは約1時間～約120時間である。

イミノエーテル類はアミン類(例、アンモニア；メチルアミン、エチルアミン、

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

55

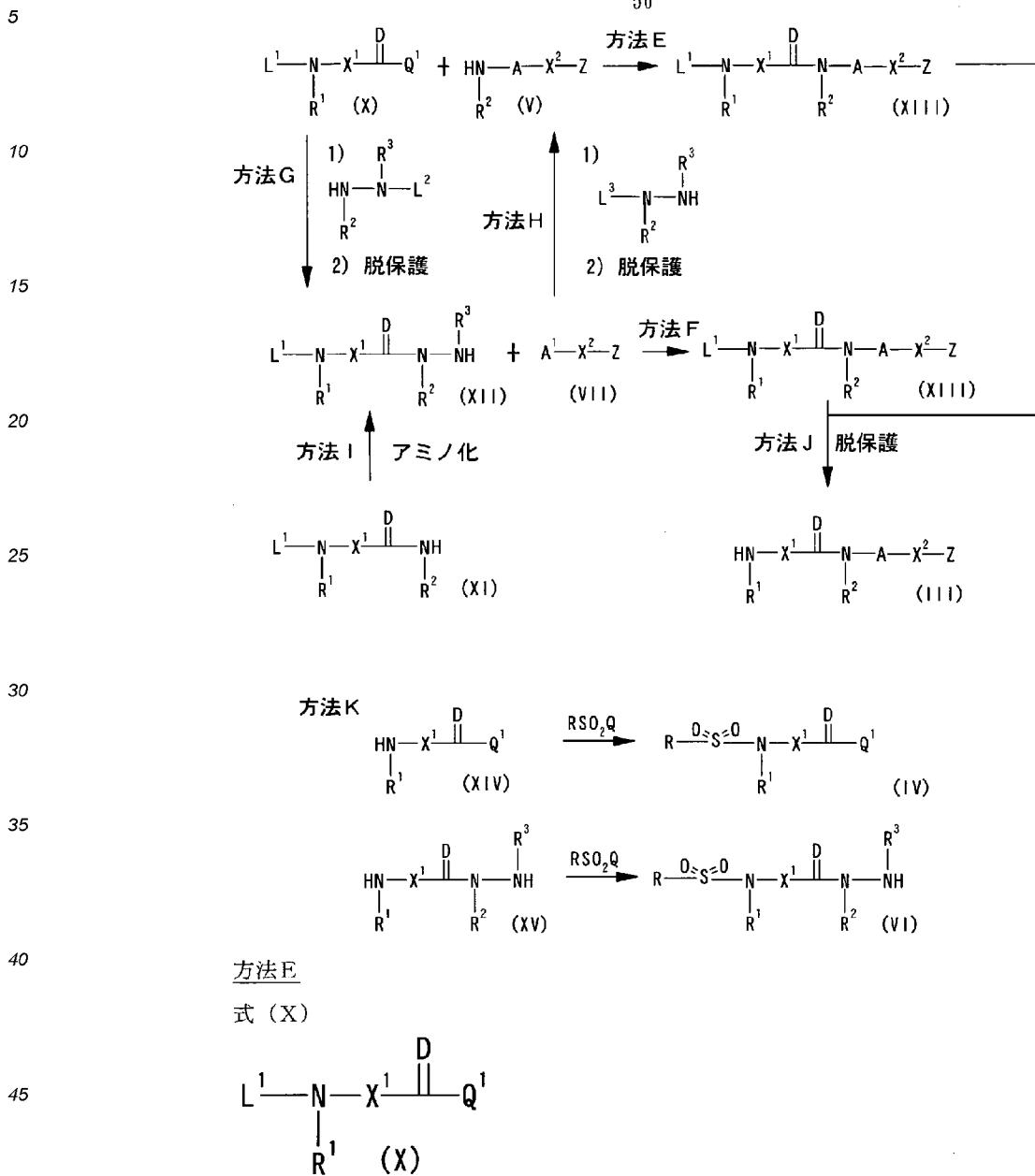
プロピルアミンなどの一級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジ-n-プロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、1-メチルピペラジンなどの二級アミン；アニリン、N-メチルアニリンなどの芳香族アミンなど)と反応させて化合物(I)を製造する。

5 本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、反応を妨げない限り、如何なる溶媒を用いてもよいが、前記した方法Aで述べた溶媒が好ましく用いられる。また、アミン類をそのまま溶媒として用いてもよい。

10 反応温度は通常約-20℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

15 反応時間はイミノエーテル、アミン、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常約30分間～約240時間、好ましくは約1時間～約120時間である。また、本反応は必要に応じて封管中で行ってもよい。

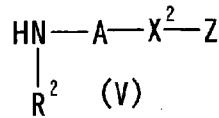
20 上述の製造方法AないしDにおいて用いられた原料化合物(III)、(IV)
25)、(VI)および(VIII)は、例えば以下に示すように自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。



5 [式中、 L^1 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (X) 又はその塩と、式 (V)

5

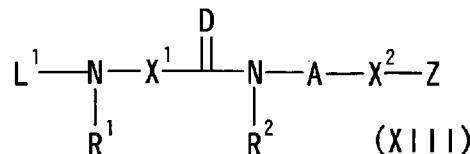
57



10

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩とを反応させて、式 (XIII)

15



20

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIII) を製造する。

前記式 (X) 及び (XIII) 中、L¹で示される保護基としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えばアセチル、エチルカルボニル等）、C₁₋₆アルキルースルホニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボ

25

ニル基、アリールカルボニル基（例えばフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等）、アリールスルホニル基（例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基（例えばベンジルカルボニル等）、メチル基、アラルキル基（例えばベンジル、ジフェニルメチル、トリチル基等）、等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

30

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

35

20 方法F

式 (XII)

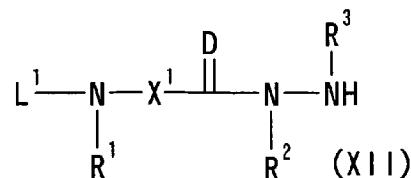
50

55

5

58

10



15

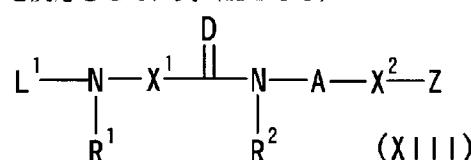
[式中、 L^1 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(XIII)又はその塩と、式(VII)

20



25

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(VII)又はその塩とを反応させて、式(XIII)



30

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(XIII)を製造する。

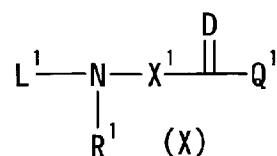
35

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにおける化合物(VI)と化合物(VII)との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法G

式(X)

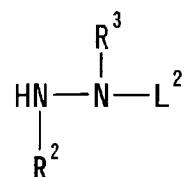
40



45

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(X)又はその塩と、式

50



55

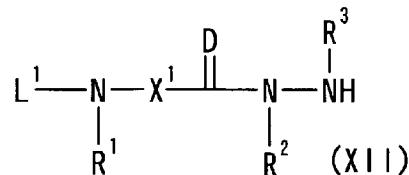
5

59

[式中、 L^2 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてヒドラジンのアミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより式(XII)

10

15



20

[式中、記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(XII)又はその塩を製造することができる。

25

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物(IV)と化合物(V)との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

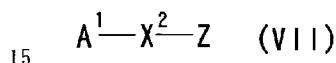
30

10 ヒドラジン側のアミノ基の保護基の選択的除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

35

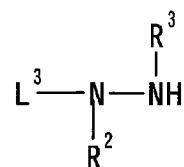
方法H

式(VIII)



[式中、記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(VII)又はその塩と、式

40



45

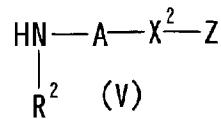
〔式中、 L^3 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩を反応させ、つづいてアミノ基の保護基を脱保護することにより式(V)

50

55

5

60



10

[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (V) 又はその塩を製造することができる。

15

本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法 C における化合物 (VI) と化合物 (VII) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

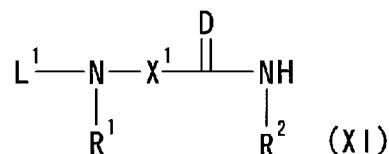
20

アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

25

10 方法 I

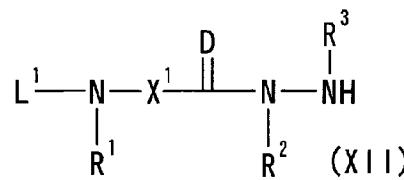
式 (XI)



30

[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XI) のアミド窒素原子をアミノ化することにより、式 (XII)

35



40

[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XII) 又はその塩を製造することができる。

45

本アミノ化反応に用いるアミノ化剤としては、例えばO-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン、O-硫酸ヒドロキシルアミン、O-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル) ヒドロキシルアミンなどのO-アシルヒドロキシルアミン類、等が好んで用いられる。

55

5

61

本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、
 10 炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、tert-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコラート類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

15

15 本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

反応は化合物(XI) 1モルに対して塩基約1～約100モル、好ましくは約1～約20モルが用いられるが、場合によっては塩基を溶媒として用いてもよい。

20

反応温度は約-100℃～約200℃、好ましくは約-78℃～約100℃である。

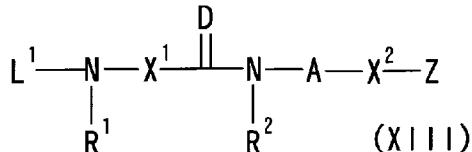
40

反応時間は化合物(XI)、アミノ化剤、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間である。

方法J

45

25 式(XIII)

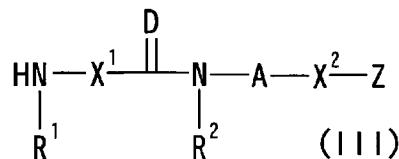


55

5

62

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XIII)又はその塩のアミノ保護基を脱保護することにより、式(III)



15

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(III)又はその塩を製造することができる。

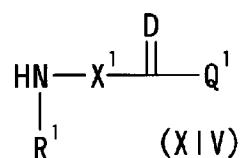
20

アミノ基の保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸バラジウム等を使用する方法等が用いられる。

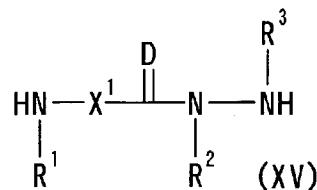
方法K

25

式(XIV)



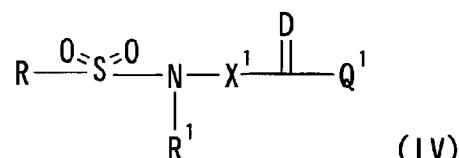
または式(XV)



30

35

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XIV)および化合物(XV)又はそれらの塩を式R-SO₂Q〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物でスルホニル化することにより、それぞれ式(IV)



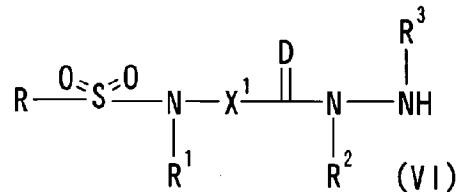
40

55

5

63

または式 (V I)



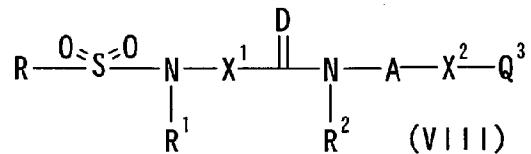
15

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) および化合物 (VI) 又はそれらの塩を製造することができる。

5 方法L

20

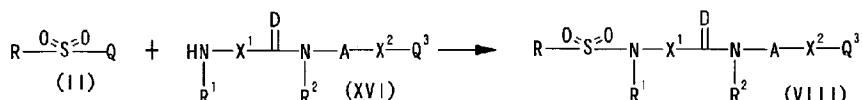
式 (V I I I)



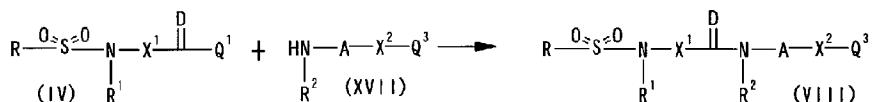
30

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VIII) 又はその塩は以下に示すように化合物 (I I) と化合物 (X V I) 、化合物 (I V) と化合物 (X V I I) および化合物 (V I) と化合物 (X V I I I) を用い、それぞれ方法A、方法Bおよび方法Cで示した方法と同様にして製造することができる。

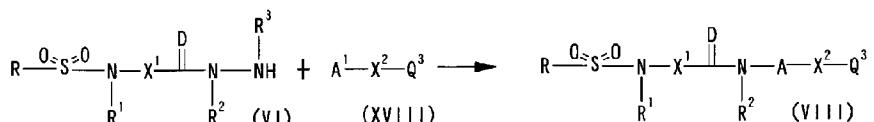
35



40



45



15

また、上述の方法Gにおいて、脱保護工程の前に得られる式

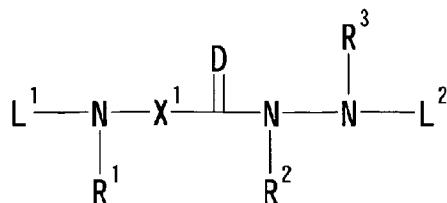
50

55

5

10

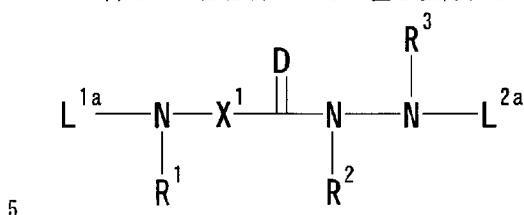
64



15

〔式中、 L^1 および L^2 はそれぞれアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩ならびにこれを適宜脱保護工程にして得られる化合物又はその塩を包含する、式

20

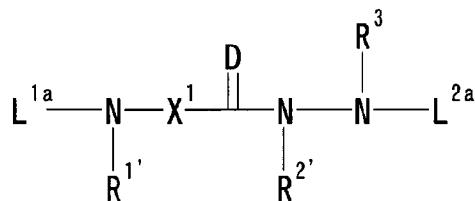


25

〔式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩のなかでも、式

30

35



40

45

〔式中、 L^{1a} 及び L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $\text{R}^{1'}$ および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は新規な化合物であり、式(I)で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

50

上記式中、 L^{1a} および L^{2a} で示されるアミノ基の保護基としては、 L^1 で示されるアミノ基の保護基と同様なものが挙げられるが、 R で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基として

55

5

65

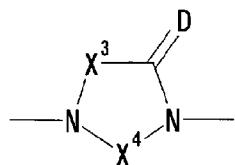
10

の「スルホン酸由来のアシリ基」または「カルボン酸由来のアシリ基」等であつてもよい。また、 L^{1a} および L^{2a} としては、何れか一方が水素原子でないことが好ましく、なかでも、 L^{1a} がアミノ基の保護基であり、 L^{2a} が水素原子であることが好ましい。

15

かかる合成中間体としては、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-C$
 $D-N-$ とともに式

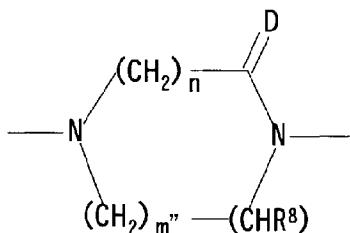
20



25

〔式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を
10 形成する化合物が好ましく、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、 $-N-X^1-CD$
 $-N-$ とともに式

35



40

〔式中、nは1又は2を、 m' は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基）を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。〕で表される基を形成する化合物がさらに好ましく、とりわけ、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が互いに結合して、

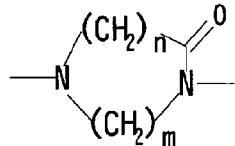
50

55

5

66

—N—X¹—C D—N—とともに式



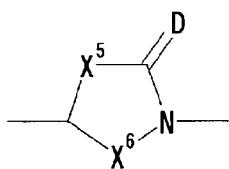
10

[式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基を形成する化合物（さらに好ましくは、n=1かつm=2である化合物）が好ましい。

15

5 また、該合成中間体は、X¹の置換基およびR²が互いに結合して、—X¹—C D—N(R²)—で表される2価の基が式

20



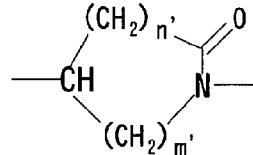
25

[式中、X⁵は結合手または置換されていてもよいメチレンを、X⁶は置換されていてもよいC₂~3アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される

30

10 る基である化合物であってもよく、X¹の置換基およびR²が互いに結合して、—X¹—C D—N(R²)—で表される2価の基が式

35



40

[式中、n'は0又は1を、m'は2又は3を示す。]で表される基である化合物（さらに好ましくは、n'=0かつm'=2である化合物）がより好ましい。

45

15 上述の製造方法AないしLにおいて用いられた原料化合物(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I)、(X I V)、(X V)、(X V I)、(X V I I)および(X V I I I)は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

50

20 前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離

55

5

67

体又はその他の塩に変換することもできる。

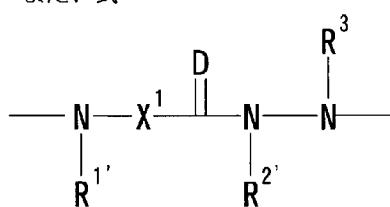
このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例え
ば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマト
グラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

5 化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えれば化合物(I)に無機酸
10 又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に立体異性体が存在しうる場合、これら個々の異性体及びそれら混
合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの
異性体を個別に製造することもできる。

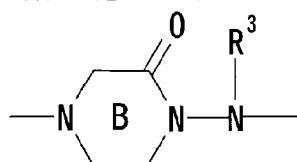
20 10 また、化合物(I)又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物の
いずれも本発明の範囲に包含されるものである。

25 また、式



[式中、R^{1'}およびR^{2'}が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成して

35 15 いることを示すか、あるいはR^{1'}が水素原子または置換されていてもよい炭化水
素基を、X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、置換されていてもよい環を形
成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される2価の基
40 を部分構造として有する化合物又はその塩(化合物(I)も含む；好ましくは、式

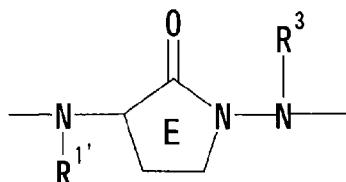


45 20 [式中、B環は置換されていてもよいピペラジノン環を示し、R³は前記と同意義
50 を示す。]で表される2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩、式

5

68

10



15

〔式中、E環は置換されていてもよいピロリドン環を示し、R^{1'}およびR³は前記と同意義を示す。〕で表される2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩などは、各種ペプチド（蛋白質も含む）をミミック（mimic：擬態）する作用を有する（特に、各種ペプチドが生理活性を発揮する部位において、該ペプチドをミミックする作用を有する）ので、例えば、酵素阻害剤、受容体調節剤（例、受容体アンタゴニスト、受容体アゴニストなど）、イオンチャネル調節剤（例、イオンチャネルの拮抗薬、イオンチャネルの作動薬など）などとして有用である。すなわち、酵素の触媒部位および／または基質の結合部位などをミミックすることにより、酵素－基質複合体の形成を阻害することが可能であり、また、受容体のリガンドをミミックすることにより、受容体の作動剤または拮抗剤として用いることも可能である。

20

25

30

35

40

45

50

かかる酵素阻害剤としては、例えば、活性化血液凝固第X因子阻害剤、トロンピン阻害剤、活性化血液凝固第VII因子阻害剤などの活性化血液凝固因子阻害剤、プラスミン阻害剤、カリクレイン阻害剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、ファルネシル転位化酵素阻害剤、各種マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、チロシンホスファターゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ類阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、各種プロテインキナーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、カテプシン阻害剤、エラスターーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、各種セリンプロテアーゼ阻害剤、インターロイキン-1 β 変換酵素阻害剤、各種システィンプロテアーゼ阻害剤などが挙げられ、また、受容体調節剤としては、糖蛋白（GP）IIb/IIIaなどのフィブリノーゲン受容体、インテグリン（ビトロネクチン受容体）、トロンピン受容体、オーファン受容体、核内受容体、アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体、アンジオテンシンII受容体、エンドセリン受容体、ロイコトリエン受容体、トロンボ

55

5

69

キサン受容体、ケモカイン受容体、オピオイド受容体、アデノシン受容体、サブスタンスPやニューロキニンなどのタキキニン受容体、プラジキニン受容体、プロスタグランジン受容体、ドーパミン受容体、セロトニン受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)受容体、LH-RH受容体、ソマトスタチン受容体、グルカゴン受容体、各種G蛋白質共役型受容体、インスリン様成長因子受容体(IGF)、上皮細胞成長因子(EGF)、線維細胞成長因子(FGF)、血小板由来成長因子(PDGF)、肝細胞成長因子(HGF)、血管内皮細胞成長因子(VEGF)、形質転換成長因子(TGF)、神経成長因子(NGF)、腫瘍壞死因子(TNF)などの各種成長因子受容体、エリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン(TPO)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)等の各種刺激因子受容体、インターロイキン-1、インターロイキン-6、インターロイキン-8などの各種サイトカイン受容体、ホルモン受容体などの受容体のアンタゴニストやアゴニストなどが挙げられ、また、イオンチャネル調節剤としては、カルシウム、カリウム、塩素などのイオンチャネルの拮抗薬や作動薬などが挙げられる。

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

かかる酵素阻害剤、受容体調節剤(例、受容体アンタゴニスト、受容体アゴニストなど)、イオンチャネル調節剤(例、イオンチャネルの拮抗薬、イオンチャネルの作動薬など)の分子設計でペプチドをミミックする骨格として特に有用な中間体化合物(XIX)および(XXVIII)は、たとえば以下のような①から⑥の方法あるいは⑦から⑨の方法で合成することができる。

5

10

15

20

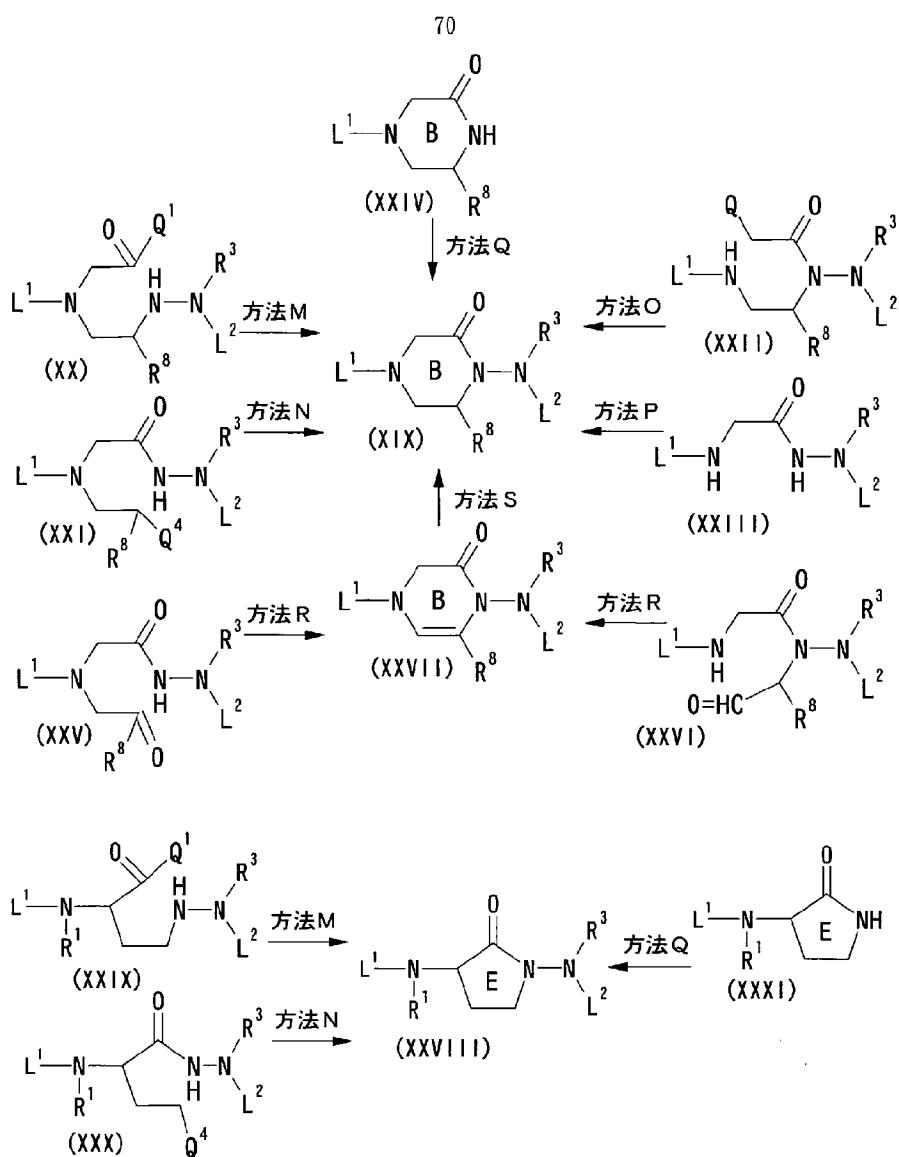
25

30

35

40

45



5 [式中、各記号は前記と同意義]

化合物(XIX)の製造法

① 方法M：ヒドラジン化合物(XX)を分子内でアシリル化反応を行うことで合成できる。通常反応に関与しない溶媒を用いて行い、カルボン酸との縮合の場合には

55

5

71

縮合剤を用いるのが好ましい。また、塩基や酸触媒のもとで反応を行うこともできる。

10

② 方法N：酸ヒドラジド化合物(XXI)の閉環反応により合成できる。 Q^4 が脱離基の場合、塩基存在下に反応を行うことが好ましい。また、 Q^4 は水酸基であってもよく、この場合、光延反応を行うことで合成できる。 Q^4 が R^3 と共に共役二重結合を形成する場合、塩基触媒存在下に共役付加反応を行うことで容易に合成できる。

15

③ 方法O：化合物(XXII)を塩基存在下に閉環反応を行うことにより合成できる。

20

④ 方法P：アミノ酸ヒドラジド化合物(XXIII)を塩基存在下に1,2-ジプロモ(プロモの代わりにヨードあるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基を有していてもよい)エタンと反応を行うことにより合成できる。

25

⑤ 方法Q：ピペラジノン化合物(XXIV)を、例えば水素化ナトリウムなどの塩基存在下に、例えば0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシリアルアミンなどのアミノ化試薬を用いてアミノ化反応を行うことにより合成できる。

30

⑥ 方法R：カルボニル化合物(XXV)または(XXVI)あるいはそのアセタール保護体を酸触媒の存在下に閉環することで化合物(XXVII)を合成することができる。つづいて方法Sに従い、化合物(XXVII)を水素添加反応することにより化合物(XIX)を合成することができる。

35

化合物(XXVIII)の製造法

40

⑦ 方法M：ヒドラジン化合物(XXIX)を分子内でアシリ化反応を行うことで合成できる。通常反応に関与しない溶媒を用いて行い、カルボン酸との総合の場合は縮合剤を用いるのが好ましい。また、塩基や酸触媒のもとで反応を行うこともできる。

45

⑧ 方法N：酸ヒドラジド化合物(XXX)の閉環反応により合成できる。 Q^4 が脱離基(例えば、ジメチルスルホニウム基、臭素、ヨウ素、各種スルホニルオキシ基など)の場合、塩基存在下に反応を行うことが好ましい。また、 Q^4 は水酸基であってもよく、この場合、光延反応を行うことで合成できる。

50

⑨ 方法Q：ピロリジノン化合物(XXXI)を、例えば水素化ナトリウムなどの塩基存在下に、例えば0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシリアルアミンなどのアミノ化試薬を用いてアミノ化反応を行うことにより合成できる。

【0039】

55

5

72

本発明の化合物（I）又はその塩は、低毒性で安全であり、FXaを阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例えば次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも心房細動による脳梗塞、深部静脈血栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

10

脳：

心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作（TIA）、混合痴呆、脳血管性／多発梗塞痴呆、

20

10 心臓：

急性心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、不安定狭心症、狭心症、ステント留置又はPTCA（経皮的冠動脈内血管形成術）施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄、

末梢：

15 深部静脈血栓症、末梢血管疾患、成人呼吸促迫症候群、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、

その他：

30 透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症

20 反応症候群（SIRS）又は脾炎及び癌患者で発症する汎種性血管内凝固症候群（DIC）、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機能改善、ショック又は40 DICの進行によって生じる各種臓器不全（例えば肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）

本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体45 を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、

55

55

5

73

点滴剤、坐剤等が挙げられる。

本発明製剤中の化合物(I)又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし8.5重量%、好ましくは5ないし7.0重量%である。

5 化合物(I)又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

10 15 20 25 30 例えれば、化合物(I)又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

35 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぶん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

40 45 50 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぶん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、单シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメ

5

74

チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

10

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

15

更に、化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

20

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人 (体重約 60 kg) 1 日当りの投与量は有効成分 (化合物 (I) 又はその塩) として約 1ないし 1000 mg、好ましくは約 3ないし 300 mg、さら好ましくは約 10 不ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2ないし 3 回に分けて投与することができる。

25

本発明の化合物 (I) 又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤 (例

30

えば注射剤) の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kgあたり約 0.01 mg～約 100 mg、好ましくは約 0.01～約 50 mg、より好ましくは約 0.01～約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。

35

注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点

40

滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I) 又はその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによつて調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液 (例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど) などがあげられ、適當な溶解補助剤、例えばアルコール (例えばエタノール) 、ポリアルコール (例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール) 、非イオン性界面活性剤 (例えばポリソルベート 80、HCO-50) などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、

45

50

55

5

75

緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

15

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例えばTPA、ヘパリン、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばアバン、カララン等）、コレステロール治療薬（例えばシンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-COA還元酵素阻害薬等）、TG低下薬（例えばクロフィブロート等）、AII拮抗薬（例えばプロブレス等）、抗血小板薬（例えばアスピリン等）、Ca拮抗薬（例えばカルスロット、アムロジピン等）等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適量配合して使用することができる。

20

25

発明を実施するための最良の形態

15 本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。

20 TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンG

45 emini 200型スペクトロメーターで測定し、全δ値を ppm で示した。IRスペクトルは島津FTZR-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において()内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

55

5

76

s	: シングレット (singlet)
d	: ダブレット (doublet)
t	: トリプレット (triplet)
q	: クワルテット (quartet)
dd	: ダブル ダブレット (double doublet)
m	: マルチプレット (multiplet)
br	: ブロード (broad)
brs	: ブロード シングレット (broad singlet)
J	: カップリング定数 (coupling constant)
W S C	: 水溶性カルボジイミド
T H F	: テトラヒドロフラン
D M F	: ジメチルホルムアミド
D M S O	: ジメチルスルホキシド
H O B t	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

15

30

実施例

参考例 1

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (3.00 g) とアセトニトリル (50 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-

20 ブチル (7.20 g) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (4.77 g) を得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=5.3Hz), 4.09 (2H, s), 6.40-6.70 (1H, br).IR (KBr): 1696, 1667, 1400, 1341, 1130 cm⁻¹.

45 25 参考例 2

4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (10 g)、クロロ炭酸ベンジル (20.5 g)、炭酸ナトリウム (31.8 g)

50

、酢酸エチル (200 ml)、水 (200 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮して得られた結晶をろ取、酢

55

5

77

酸エチルーエーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (18.5 g) を得た
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.35-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=5.4Hz), 4.17 (2H, s),
6.22-6.42 (1H, br), 7.37 (5H, s).
IR (KBr) : 1711, 1663, 1412, 1337, 1287 cm⁻¹.

5 参考例 3

4-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オン

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (10.5 g)、2, 2-ジエトキシエチルアミン (7.33 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、WSC (10.5 g) を氷冷下加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと希塩酸を加え、有機層を分離した。飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮した。残留物に p-トルエンスルホン酸 (951 mg)、トルエン (150 ml) を加え、30 分間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮した。得られた結晶をろ取しエーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (7.37 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.30 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.29-6.48 (1H, m), 7.38 (5H, s), 7.50-8.00 (1H, br).
IR (KBr) : 1698, 1649, 1410, 1321, 1107, 957, 760 cm⁻¹.

参考例 4

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-20 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

方法 1

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (3.96 g)、N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2, 2-ジエトキシエチル)グリシン (9.76 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に WSC (5.75 g) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残

45 25 渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (200 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (285 mg) を加えて 100°C で 90 分攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) にて

5

78

精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (1. 84 g) を得た。

10

方法 2.

15

tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (53 g)、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (63. 88 g)、炭酸カリウム (52 g)、ヨウ化カリウム (62. 7 g) および DMF (350 ml) の混合物を 70°Cで 15 時間攪拌した。不溶物をろ去し、濾液に N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (79 g)、HOBt (58 g)、WSC (87 g) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (1200 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (16. 4 g) を 30 分おき 4 回にわけて加えて 100°Cで 10 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製して無色油状物の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (19. 36 g) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s), 4. 44 (2H, s), 5. 21 (2H, s), 5. 70 (1H, m), 6. 38 (1H, m), 6. 66 (1H, brs), 7. 37 (5H, s).

IR (KBr) : 3281, 1705, 1421, 1400, 1368, 1346, 1248, 1161 cm⁻¹.

25

参考例 5

20 1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

30

方法 1

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (1. 8 g) および 10 % パラジウム炭素 (300 mg)

35

25 のメタノール (40 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンを得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (9H, s), 3. 18 (2H, t, J=5. 6Hz), 3. 61 (2H, s), 3. 63 (2H, t, J=5. 6Hz), 6. 78 (1H, brs).

55

5

79

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンの酢酸エチル (20 ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) 溶液に、0 °C で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (1.36 g) を加え室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製して無色アモルファス状の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (848 mg) を得た。

方法 2

2, 2-ジメトキシエチルアミン (3 g) 及びトリエチルアミン (4.318 g) のテトラヒ

ドロフラン (120 ml) 溶液に、0 °C で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (7.45 g) を少しづつ加え 0 °C で 30 分間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加えて有機層を分離し、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮して、無色油状物の N-(2, 2-ジメトキシエチル)-6-クロロ-2-ナフタレンスルホニアミドを得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.09 (2H, t, J=5.6Hz), 3.31 (6H, s), 4.35 (1H, t, J=5.6Hz), 4.76 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.41 (1H, s).

N-(2, 2-ジメトキシエチル)-6-クロロ-2-ナフタレンスルホニアミドを DMF (100 ml) に溶解させて油性水素化ナトリウム (1.16 g) を加え、0 °C に冷却した後プロモ酢酸エチル (4.843 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、その後室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、重曹水、食塩水で洗浄後乾燥、濃縮して無色油状物の N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル) グリシンエチルエステルを得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 3.37 (6H, s), 3.38 (2H, d, J=5.4Hz), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.28 (2H, s), 4.50 (1H, t, J=5.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.40 (1H, s).

N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-N-(2, 2-ジメトキシエチル) グリシンエチルエステルにアセトン (100 ml) および 4 規定塩酸 (50 ml) を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。アセトンを留去後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄後濃縮した。残渣をエタノール (70 ml) に溶解させ、カルバジン酸-tert-ブチル (3.76 g)

30

35

40

45

50

55

5

を加えて 70°Cで 2 時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶の N-[2-(tert-ブトキシカルボニルヒドラゾノ)エチル]-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)グリシンエチルエステル(10.89 g)を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (9H, s), 3.95-4.15 (6H, m), 7.18 (1H, t, J=5.4Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-8.00 (5H, m), 8.42 (1H, s).

15

N-[2-(tert-ブトキシカルボニルヒドラゾノ)エチル]-N-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)グリシンエチルエステル(10.85 g)および酢酸(2.60 g)のメタノール(50 ml)とテトラヒドロフラン(50 ml)懸濁液に、0°Cで水素化シアノホウ素ナトリウム(2.11 g)を少しづつ加え、その後室温で 3 日間攪拌させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、重曹水および食塩水で洗浄後濃縮して無色結晶の表題化合物(9.86 g)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 3.51 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (1H, brs), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz),

25

15 7.88-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

30

参考例 6

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

35

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-

20 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(2.93 g)および10%パラジウム炭素(600 mg)のメタノール(40 ml)溶液を室温で 1.5 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンを得た。

40

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピペラジノンおよびジイソプロ

45

25 ピルエチルアミン(1.31 g)のジクロロメタン(30 ml)溶液に、氷冷下 7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド(2.36 g)を少しづつ加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をメタノール(50 ml)溶液に溶解させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(320 mg)を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水および硫酸水素カリ

55

5

81

ウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.126 g) を加え、つづいて 0 °C にて塩化メタンスルホニル (1.938 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を重曹水、クエン酸水溶液 5 . 食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して無色固体の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.456 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.90 (2H, d, J=1.2Hz), 6.69 (1H, brs), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (1H, d, J=1.2Hz).

参考例 7

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに 4-ビニルフェニルスルホニルクロリドを用いて、4-ベンジルオキシカルボニル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.5 g) より無色アモルファス状の表題化合物 (2.12 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.43 (2H, t, J=5.4Hz), 3.71 (2H, t, J=5.4Hz), 3.81 (2H, s), 5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.91 (1H, d, J=17.6Hz), 6.68 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例 8

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン

1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (150 g)、4-クロロピリジン塩酸塩

(190 g)、トリエチルアミン (320 g) およびエタノール (800 ml) の混合液を封管中 150 °C で 15 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に 6 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をヘキサンより粉末化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の 8-(4-ピリジル)-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (172 g) を得た。

5

82

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.00 (4H, s), 6.68 (2H, d, J=6.6Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

10

8-(4-ビリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (172 g) のアセトン (700 ml) 溶液に4規定塩酸 (700 ml) を加え、50℃で20分間攪拌した。アセトンを溜去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。乾燥後濃縮して得られた残渣をエーテルより結晶化させ、ろ取、乾燥して淡黄色固体の表題化合物 (119 g) を得た。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (4H, t, J=6.0Hz), 3.75 (4H, t, J=6.0Hz), 6.72 (2H, d, J=6.2Hz), 8.33 (2H, d, J=6.2Hz).

20

10 参考例9

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

4-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ピペラジノン (4.685 g) をDMF (170 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (800 mg) を加えた。室温で30分間攪拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシリアルアミン (4.896 g) を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、無色油状物の表題化合物 1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (4.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.56 (2H, t, J=5.4Hz), 3.79 (2H, t, J=5.4Hz), 4.22 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 5.15 (2H, s), 7.36 (5H, s).

20 参考例10

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (2.49 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (1.99 g) のエタノール (40 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮して粗 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニリデン]アミノ}-2-ピペラジノンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.50-3.90 (8H,

55

5

83

m), 4.23 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.37 (5H, s).

得られた4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノンをメタノール(40 ml)に溶解させ、氷冷下酢酸(1.2 g)を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム(943 mg)を得た。

5 加えて室温で30分間搅拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ
10 重曹水、食塩水で洗净し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)
15 にて精製して無色アモルファス状の4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン(3.7 g)を得た。

20

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.78 (2H, m),
3.08 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.16
(3H, s), 7.36 (5H, s).

25

参考例 1 1

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-4-(6-クロロナフタレ

15 ン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン(3.7 g)および10%パラジウム炭素(800 mg)のメタノール(150 ml)溶液を室温で15時間水素雰囲气下搅拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノンを得た。

得られた1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノンの酢酸エチル(30 ml)および10%炭酸ナトリウム水溶液(30 ml)溶液に、0℃で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(2.24 g)を加え室温で30分間搅拌した。有機層を分離し、食塩水で洗净した後、乾燥、濃縮した。得られた

45 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製して無色アモルファス状の1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(3.55 g)を得た。

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.86 (1H, m),

55

5

84

2.50-2.75 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.86 (2H, s), 4.08 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, s).

10

参考例 1 2

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピ5 ペラジノン

1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (21.92 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (15.51 g) のエタノール (500 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (300 ml) に溶解させ、冰冷下酢酸 (18.26 g) を加え、続いて水素化シアノホウ素ナトリウム (7.16 g) を加えて 0 ℃で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して淡黄色アモルファス状の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43-1.61 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 3.14-3.40 (3H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.20-5.40 (1H, br), 6.86 (2H, d, J=7.2Hz), 7.37 (H, s), 8.11 (2H, d, J=7.2Hz).

30 IR (KBr) : 2934, 2317, 1696, 1645, 1601, 1539, 1418 cm⁻¹.

20 参考例 1 3

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (25.29 g) および 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (15.5 ml) のメタノール (300 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (50%含水、5.00 g) を加え、室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後、反応液を濃縮した。残渣をエタノール (300 ml) に溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (31 ml) を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して無色結晶の 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩 (20.16 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32-1.47 (2H, m), 1.0-1.99 (2H, m), 3.22-3.46 (5H, m),

55

5

85

3. 68-3. 75 (4H, m), 4. 09-4. 16 (2H, m), 7. 22 (2H, d, J=7. 4Hz), 7. 38 (2H, brs)
 , 8. 03-8. 21 (2H, m), 10. 25(2H, brs), 13. 80 (1H, brs).

10

参考例 1 4

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[メチル[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペ5 リジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル
 アミノ]-2-ピペラジノン (9. 00 g) , 炭酸カリウム (3. 46 g) およびヨウ化メチ
 ル (29. 81 g) の DMF (100 ml) 溶液を 50 °C で終夜攪拌させた。反応液を減圧濃
 縮し、残留物に水 (200 ml) を加えて酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液 (

20

10 1 : 1, 120 ml x 3) で抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮
 した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物
 (8. 55 g) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 12-1. 30 (2H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 60-1. 85 (2H, m),
 2. 68-2. 79 (2H, m), 2. 79 (3H, s), 3. 25-3. 60 (3H, m), 3. 67-3. 72 (2H, m),

15 4. 02-4. 12 (2H, m), 4. 12 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 7. 36 (5H, s).

30

IR (KBr) : 2930, 1694, 1669, 1427 cm⁻¹.

参考例 1 5

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ
 ノ]-2-ピペラジノン

20 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[メチル[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペ
 リジニル]アミノ]-2-ピペラジノン (8. 49 g) のトリフルオロ酢酸 (20 ml) 溶液を
 室温で 1 時間攪拌させた。反応液を減圧濃縮した残留物、4-クロロピリジン塩酸
 塩 (4. 35 g), トリエチルアミン (11. 54 g) およびエタノール (180 ml) の混合液
 を封管中 150 °C で 18 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素
 45 ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽
 出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 %アンモニア水含有メタノール =
 50 20 : 1) にて精製して淡黄色アモルファス状の表題化合物 (2. 23 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 30-1. 55 (2H, m), 1. 70-2. 05 (2H, m), 2. 82 (3H, s),

55

5

2.82-2.96 (2H, m), 3.25-3.65 (3H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m),
 4.14 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.65 (2H, d, J=6.8Hz), 7.37 (5H, s), 8.25 (2H,
 d, J=6.8Hz).

10

IR (KBr) : 2953, 2878, 1705, 1667, 1597, 1512, 1414 cm⁻¹.

5 参考例 1 6

15

1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩
4-ベンジルオキシカルボニル-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ
ノ]-2-ピペラジノン (2.22 g) および 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (2.6 ml) のメタノ

20

ール (50 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (50% 含水、0.44g) を加え、室温で 5

10 時間水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後、反応液を濃縮することにより、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (2.13 g) を得た。

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12-1.50 (2H, br), 1.88-2.10 (2H, br), 2.73 (3H, s),
 3.17-3.80 (9H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=7.2Hz), 8.21 (2H, brs)
 , 10.00-10.35 (2H, br), 13.70-13.90 (1H, br).

30

15 参考例 1 7

4-(7-プロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカ
ルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

35

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル
 アミノ]-2-ピペラジノン (3.19 g) および 10 % パラジウム炭素 (0.64 g) のメ

20 タノール (50 ml) 溶液を、室温で 15 時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.93 g) を得た。

40

得られた 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.93 g) および N-エチルジイソプロピルアミン (1.27 g) のジクロロメタン (60

45

25 ml) 溶液に、冰冷下 7-プロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (2.33 g) を少しづつ加え、2 時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) にて精製し、酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.60 g) を得た。

55

5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.39 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.76 (2H, m),
 2.70-2.81 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m),
 3.98-4.04 (2H, m), 4.14 (2H, s), 5.00-5.25 (1H, br), 7.65 (1H, dd, J=8.4,
 1.6Hz), 7.78 (1H, d, J=1.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 8.66 (1H, s).

5 IR (KBr) : 2926, 1669, 1653, 1607, 1557, 1472, 1456, 1422 cm⁻¹.

15

参考例 1.8

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル
)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

20

4-(7-プロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカ

25

ルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.53 g) をメタノール (25 ml) およびテトラヒドロフラン (25 ml) に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (148 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.98 g) を加え、つづいて 0 ℃にて塩化メタンスルホニル (0.33 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水および食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.03 g)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.41 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m),

20 2.72-2.83 (2H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 3.56-3.65 (4H, m), 3.95 (2H, s),
 4.00-4.07 (2H, m), 4.87 (2H, s), 5.13 (1H, d, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz),
 7.09 (1H, d, J=1.8Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.28 (1H, s).

IR (KBr) : 2920, 1686, 1655, 1597, 1480, 1420 cm⁻¹.

参考例 1.9

45

25 4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピ
 ペラジノン

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル
)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (980 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)
) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (2.6 ml) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した

55

5

88

。反応液を濃縮し、残渣に水および1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (616 mg) を得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05-1.22 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m),
 10 2.88-3.05 (3H, m), 3.25-3.57 (7H, m), 3.84 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.47 (1H, d, J=4.8Hz), 7.19 (1H, d, J=1.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.40 (1H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, s).

20

参考例 20

- 10 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド
 15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル酢酸 (440 mg)、1-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン (541 mg)、トリエチルアミン(273 mg)およびHOBt (333 mg) のDMF (30 ml) 溶液にWSC (518 mg) を加えて、室温で
 20 15時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色アモルファス状の N-(4-ベンジルオキカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミド (840 mg)を得た。
 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.17 (2H, d, J=7.0Hz), 2.71 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.76 (1H, br).
 30 N-(4-ベンジルオキカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミド (840 mg) および10%パラジウム炭素
 35 (500 mg) のメタノール (35 ml) 溶液を、室温で15時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後、反応液を濃縮して無色シロップ状の N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミドを得た。
 40 得られた 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)アセタミドの酢酸エチル (40 ml) および10%炭酸ナトリウム水溶液
 45 (500 mg) のメタノール (35 ml) 溶液を、室温で15時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ去後、反応液を濃縮して無色シロップ状の N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アセタミドを得た。
 50 得られた 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-(2-オキソ-1-ピペラジニル)アセタミドの酢酸エチル (40 ml) および10%炭酸ナトリウム水溶液

55

5

89

(40 ml) 溶液に、0 ℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (470 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (420 mg) を得た。

10

15

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.36 (1H, s).

10 参考例 2 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

1-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (10.42 g) のメタノール (40 ml) 懸濁液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥させて無色結晶の表題化合物 (9.21 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.42 (2H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.60-2.90 (3H, m), 2.98-3.52 (7H, m), 3.70 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.19 ((1H, d, J=8.8 Hz), 8.27-8.31 (2H, m), 8.31-8.65 (3H, m).

40 参考例 2 2

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジンカルボキシレート

2-アミノ-1-プロパノール (5.0 g)、炭酸ナトリウム (21.2 g)、酢酸エチル (50 ml) 及び水 (50 ml) の混合物に乙-クロリド (9.5 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。濃縮して得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)カルバミン酸ベンジル (11.0 g)を得た。

55

5

90

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.47 (1H, m), 3.42-3.73 (2H, m), 3.73-3.95 (1H, m), 4.80-5.03 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.26-7.45 (5H, m).
IR (KBr) : 3316, 1688, 1539, 1267, 1046 cm⁻¹.

10

オキザリルクロリド (3.5 ml) の塩化メチレン溶液 (64 ml) を窒素雰囲気下 -78

15

5 °Cに冷却し、ジメチルスルホキシド (6.4 ml) の塩化メチレン溶液 (32 ml) を1時間かけて滴下した。次いで、-78°C冷却下で(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)カルバミン酸ベンジル (6.4 g) の塩化メチレン溶液 (64 ml) を1時間かけて滴下し、-65 ~ -55°Cで1時間攪拌後、再度-78°Cまで冷却し、トリエチルアミン (17 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を10 加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して(1-メチル-2-オキソエチル)カルバミン酸ベンジルを黄色油状物として得た。次いで、本品、グリシンエチルエステル塩酸塩 (4.7 g)、酢酸 (3.6 ml) 及びメタノール (120 ml) の混合物に、水素化シアノホウ素ナトリウム (3.8 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製して淡黄色油状のエチル 2-[[2-[[[ベンジルオキシ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]アセテート (4.9 g) を得た。

20

15 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00-1.40 (6H, m), 2.20-2.80 (3H, m), 3.25-3.50 (1H, m), 3.63-3.95 (1H, m), 4.02-4.30 (2H, m), 4.90-5.50 (4H, m), 7.10-7.50 (5H, m).
エチル 2-[[2-[[[ベンジルオキシ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]アセテート (1.9 g)、炭酸ナトリウム (1.4 g)、酢酸エチル (20 ml) 及び水 (20 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.6 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。

25

40 45 25 有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) にて精製して無色油状のエチル 2-[[2-[[[ベンジルオキシ]カルボニル]アミノ]プロピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート (2.3 g) を得た。

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40,

55

5

91

1.46 (total 9H, s for each), 3.05-3.65 (2H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.25-5.45 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m).

10

エチル 2-[[2-[[[ベンジルオキシ]カルボニル]アミノ]プロピル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート (2.3 g) および 10 % パラジウム炭素 (0.23 g) のメタノール (46 ml) 溶液を室温で 1 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後、ろ液を 50°C にて 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮して無色非晶性粉末の表題化合物 (1.1 g) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.80-3.15 (1H, m), 3.50-3.75 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 6.25-6.60 (1H, m).

20

IR (KBr) : 2976, 1696, 1682, 1335, 1246, 1175 cm^{-1} .

25

参考例 2 3

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-ピペラジンカルボキシレート

30

tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジンカルボキシレート (1.1 g) を DMF (20 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (0.25 g) を加えた。50°C で 1 時間攪拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシリアルアミン (1.3 g) を加え、50°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の tert-ブチル 4-アミノ-3-メチル-5-オキソ-1-ピペラジンカルボキシレートを得た。

35

本品および 1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン (0.91 g) のエタノール (23 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 1.5 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (0.61 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (0.65 g) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-DM1020、富士シリシア化学、酢酸エチル) にて精製して無色結晶性粉末の表題化合物 (1.2 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.35-1.60 (2H, m),

45

50

55

5

92

1. 78-1. 97 (2H, m), 2. 82-3. 03 (2H, m), 3. 10-3. 33 (1H, m), 3. 35-3. 70 (2H, m),
 3. 73-4. 03 (4H, m), 4. 15-4. 45 (1H, m), 4. 90 (1H, d, J = 4. 4 Hz), 6. 65 (2H,
 d, J = 6. 6 Hz), 8. 25 (2H, d, J = 6. 6 Hz).

10

参考例 24

- 5 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1, 3-ビペラジンジカルボキシレート
 15 N-Z-DL-アスパラギン (30 g) [Z=ベンジルオキシカルボニル]、ジメチルホルムアミド (200 ml) 及び水 (200 ml) の混合物に、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (72. 7 g) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、ピリジン (18. 3 ml) を加え、さらに 12 時間攪拌した。反応系を減圧下に濃縮し、残渣を 5
 20 規定水酸化ナトリウム水溶液及びジエチルエーテルにより分液した後、水層にテトラヒドロフラン (100 ml) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (28. 6 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応系内を濃塩酸により pH3 に調整し、酢酸エチルにより分液抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させた後、減圧下に濃縮した。次いで、得られた残渣、炭酸カリウム (23. 4 g) 及びジメチルホルムアミド (150 ml)
 25 の混合液にヨードメタン (10. 5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応系を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末のメチル 2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-3-[(tert-
 30 ブトキシカルボニル)アミノ]プロパノエート (24 g) を得た。
 35 1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1. 42 (9H, s), 3. 55 (2H, t, J = 5. 2 Hz), 3. 76 (3H, s),
 40 4. 32-4. 48 (1H, m), 4. 70-4. 95 (1H, m), 5. 12 (2H, s), 5. 67-5. 88 (1H, m),
 45 7. 28-7. 43 (5H, m).
 50 IR (KBr) : 1715, 1520, 1254, 1167 cm^{-1} .
 メチル 2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパノエート (4. 3 g) のトルエン溶液 (20 ml) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末のメチル 3-アミノ-2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]プロパノエートトリフルオロ酢酸塩 (4. 4 g) を得た。
 55 1H-NMR (CD_3OD) δ : 3. 12-3. 52 (2H, m), 3. 76 (3H, s), 4. 40-4. 58 (1H, m), 5. 13 (2H,

55

5

93

s), 7.23-7.45 (5H, m).

メチル 3-アミノ-2-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]プロパノエートトリフルオロ酢酸塩 (8.9 g)、トリエチルアミン (30.6 ml) 及びジメチルホルムアミド (89 ml) の混合液にクロロ酢酸エチル (7.8 ml) のジメチルホルムアミド (20

ml) 溶液をゆっくりと滴下した。室温で 12 時間攪拌した後、再度トリエチルアミン (20.4 ml) を加え、クロロ酢酸エチル (5.2 ml) のジメチルホルムアミド (15

ml) 溶液をゆっくりと滴下し、室温でさらに 6 時間攪拌した。系内に水及び酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =

10 1 : 4) にて精製して無色油状のメチル 2-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]-3-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (6.6 g) を得た。

1H -NMR (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.6, 12.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 4.8, 12.6 Hz), 3.37 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.35-4.48 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.72-5.87 (1H, m), 7.28-7.42

15 (5H, m).

IR (KBr) : 3331, 2953, 1728, 1526, 1209 cm^{-1} .

メチル 2-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]-3-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (6.6 g)、炭酸水素ナトリウム (3.3 g)、酢酸エチル (66 ml) および水 (66 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (4.9 ml) を滴下

20 し、室温で 2 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン

35 : 酢酸エチル = 3 : 2) にて精製して無色油状物のメチル 2-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (8.4 g) を得た。

40 45 25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39, 1.44 (total 9H, s for each), 3.46-4.02 (7H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.14-4.62 (1H, m), 5.02-5.20 (2H, m), 5.74-6.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

メチル 2-[[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]プロパノエート (8.4 g) および 10 %

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

94

パラジウム炭素 (0.84 g) のメタノール (84 ml) 溶液を室温で 1 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後、ろ液にトリエチルアミン (10.6 ml) を加え、さらに 50°C にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチルより結晶化させ、無色結晶性粉末の表題化合物 (4.5 g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.81 (3H, s), 3.55-4.25 (5H, m), 6.62-6.78 (5H, m).

IR (KBr) : 1748, 1694, 1424, 1248, 1148 cm^{-1} .

参考例 2 5

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]

アミノ]-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (4.5 g) を DMF (90 ml) に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム (0.84 g) を加えた。50°C で 1 時間攪拌した後、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシリアルアミン (4.5 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加え

15 ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の 1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-アミノ-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレートを得た。

本品及び 1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン (3.1 g) のエタノール (90 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 1.5 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をメタノール (90 ml) に溶解させ、氷冷

20 下酢酸 (2.1 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (2.2 g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフ

25 ィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) にて精製して淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (3.8 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.98 (2H, m), 2.80-3.05 (2H, m), 3.13-4.60 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.03 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.64 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.25 (2H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) : 2980, 1748, 1698, 1672, 1597, 1397, 1246, 1136 cm^{-1} .

参考例 2 6

55

5

(3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン

Boc-L-メチオニン(9.972 g) [Boc:tert-ブトキシカルボニル]とカルバジン酸 tert-ブチル(5.29 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液にWSC(9.202 g)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加えて、

10

- 5 有機層を水、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色油状物の2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルを得た。

15

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.90-2.20 (5H, m), 2.64 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.18 (1H, brd, J=8.8Hz), 6.44 (1H, brs), 8.08 (1H, brs).

20

得られた2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルのアセトン(20 ml)溶液にヨウ化メチル(17 ml, 240 mmol)を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にエーテルを加えて粉末化し、濾取、エーテル洗浄、乾燥して無色固体の2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルメチルスルホニウムヨージド(19.14 g)を得た。

25

2-(Boc-L-メチオニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル メチルスルホニウ

30

15 ムヨージド(18 g)のDMF(200 ml)溶液に冰冷下油性水素化ナトリウム(3.93 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に冰水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣にイソプロピルエーテル/ヘキサン(1/1)溶液を加えて粉末化し、濾取、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1/1)溶液で洗浄、乾燥して無色固体の表題化合物(5.7 g)を得た。

35

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.00 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 4.23 (1H, m), 5.13 (1H, brs), 6.65 (1H, brs).

40

IR(KBr): 3289, 1713, 1699, m 1505, 1368, 1250, 1167 cm⁻¹.

[α]_D=+5.1° (c=0.993, CHCl₃).

参考例27

45

(3S)-1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン

参考例26と同様の方法で、2-(Boc-D-メチオニンより合成した。

[α]_D=-5.3° (c=1.006, CHCl₃).

50

参考例28

(3S)-1-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-ピロリドン

55

5

(3S)-1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.0 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (30 ml) およびトリエチルアミン (1.6 g) を加え、0℃で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (830 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をエーテルで洗浄して無色固体の表題化合物を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.83 (1H, t, J=9.0Hz), 4.08 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80-8.05 (4H, m), 8.46 (1H, s).

IR (KBr) : 3059 (br), 1703, 1329, 1159, 1136, 1080 cm⁻¹.

25

参考例 2 9
(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

30

(3S)-1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (3.15 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (30 ml) およびトリエチルアミン (6.06 g) を加え、0℃で二炭酸ジ-tert-ブチル (2.62 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄して無色固体の(3S)-1-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.89 g)を得た。

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.91 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.19 (1H, t, J=9.0Hz), 5.08 (1H, brs).

40

IR (KBr) : 3300, 1694, 1169 cm⁻¹.

50

(3S)-1-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピロリドン (1.84 g) および1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (1.51 g) のエタノール (30 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮して(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-

55

5

97

(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン(3.57 g)をシロップ状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 2.10 (1H, m), 2.40-2.70 (5H, m), 3.45-3.80 (6H, m), 4.17 (1H, m), 5.08 (1H, br), 6.68 (2H, d, J=6.6Hz), 8.30 (2H, d, J=6.6Hz).

15

IR (KBr) : 1690, 1597, 1514 cm⁻¹.

20

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピロリドン(3.57 g)をメタノール(40 ml)に溶解させ、氷冷下酢酸(2.05 g)を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム(807 mg)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色アモルファス状の表題化合物(2.56 g)を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.51 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.19 (1H, m), 4.55 (1H, br), 5.14 (1H, brs), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz). IR (KBr) : 1694, 1599, 1514, 1366, 1289, 1250, 1233, 1167 cm⁻¹.

30

参考例 30

35

1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]

アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

40

1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート(3.15 g)をDMF(63 ml)に溶解し、氷冷下で油性水素化ナトリウム(0.59 g)を加えた。50°Cで1時間攪拌した後室温まで冷却し、0-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン(3.13 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮して、黄色油状の1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-アミノ-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレートを得た。本品および1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリドン(2.3 g)及びエタノール(63 ml)の混合物を、モレキュラーシーブス4Aを充填したソックスレーを用いて脱水させながら15時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣

50

55

5

98

をメタノール (63 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸 (1.45 ml) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (1.53 g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) にて精製して淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (3.4 g) を得た。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36-1.66 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.86-2.14 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.10-4.66 (13H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.6, 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.4 Hz).

20

参考例 3 1

10 4-クロロ-2-クロロメチルピリジン塩酸塩

4-クロロ-2-ヒドロキシメチルピリジン (430 mg)、塩化チオニル (0.43 ml)、DMF (1 滴) のクロロホルム (10 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応液を濃縮して褐色粉末の表題化合物 (0.44 g) を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.95 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 5.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.8Hz), 8.59 (1H, d, J=5.8Hz).

30

参考例 3 2

4-クロロ-2-メトキシメチルピリジン

4-クロロ-2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (0.43 g)、ナトリウムメトキシド (1.11 g)、メタノール (15 ml) の混合物を室温で 10 時間、70°C で 7 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水と塩化メチレンを加え、有機層を分液した。飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮して褐色油状物の表題化合物 (0.28 g) を得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.49 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 7.46-7.47 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=5.6Hz).

参考例 3 3

25 4-クロロ-2-エトキシメチルピリジン

参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりにナトリウムエトキシド (1.09 g) を用いて、メタノールの代わりにエタノールを用いて褐色油状物の表題化合物 (550 mg) を得た。

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=6.9Hz), 3.64 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, s),

55

5

7.20 (1H, dd, J=1.9, 5.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.8Hz), 8.44 (1H, d, J=5.4Hz).

参考例 3 4

10

4-クロロ-2-ジメチルアミノメチルピリジン

参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりに 50%ジメチルアミン

5 水溶液 (1.44 g) を用いて褐色油状物の表題化合物 (530 mg) を得た。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 5.2Hz), 7.46 (1H, d, J=1.8Hz), 8.45 (1H, d, J=5.4Hz).

参考例 3 5

20

4-クロロ-2-アミノメチルピリジン

10 参考例 3 2 と同様の方法で、ナトリウムメトキシドの代わりに 25%アンモニア水溶液 (30 ml) を用いて褐色油状物の表題化合物 (1.22 g) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (2H, br), 3.96 (1H, s), 3.98 (1H, s), 7.16-7.21 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 9.8Hz), 8.45 (1H, d, J=5.2Hz).

参考例 3 6

30

4-クロロ-2-アセチルアミノメチルピリジン

4-クロロ-2-アミノメチルピリジン (0.57 g)、無水酢酸 (1.5 ml) の THF (10 ml) 溶液を室温で 14 時間、50°Cで 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび飽和重曹水を加えて分配させ、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

35

20 酸エチル：メタノール = 20 : 1) にて精製して黄色固体の表題化合物 (190mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s), 4.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.60 (1H, br), 7.17-7.28 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.6 Hz).

参考例 3 7

45

4-クロロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピリジン

1.5 M メチルリチウムジエチルエーテル溶液 (6.0ml) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に 4-クロロピリジン-2-カルボン酸のジエチルエーテル (15 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液とジエチルエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した

55

5

100

。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して褐色油状物の表題化合物（459mg）を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (6H, s), 4.56 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 1.9, 5.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.6 Hz).

5 参考例 3 8

15

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル N-オキシド

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩（5.8 g）、メタクロロ過安息香酸（15.24 g）、ジクロロメタン（200 ml）の混合物を室温で20時間、50℃で6時間攪拌した。亜硫酸ナトリウムを0℃で少量加えた後、炭酸カリウム水溶液を加えて溶液を塩基性にした。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝5：1から酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して褐色油状物の表題化合物（2.29 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.54 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 7.6 Hz).

30

参考例 3 9

4-クロロ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸エチル

6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル N-オキシド（2.29 g）、4規定塩化水素酢酸エチル溶液（5 ml）、酢酸エチル（15 ml）の混合物を室温で30分攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣とオキシ塩化リン（17.90 g）の混合物を90℃で2時間加熱攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を冰水で希釈後、炭酸カリウム水溶液を加えて溶液を塩基性にした。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた残渣とトリエチルアミン（5 ml）のエタノール（50 ml）溶液を10時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物に水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、乾燥後濃縮して褐色油状物（1.74 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.65 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

50

参考例 4 0

4-クロロ-2-ヒドロキシメチル-6-メチルピリジン

55

5

101

4-クロロ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸エチル (0.80 g) のメタノール (30 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g) を室温で少しづつ加え、反応液を 2 時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、乾燥後濃縮して褐色粉末の表題化合物 (0.60 g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.62 (1H, br), 4.70 (2H, s), 7.09 (2H, s).

15

参考例 4 1

2-(4-クロロ-2-ピリジニル) アセタミド

4-クロロ-2-メチルピリジン (1.28 g) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に 2 M リチウムジイソプロピルアミドヘプタン/THF 溶液 (6.0 ml) を-70°Cで滴下し、-70

20

10 °Cで 30 分搅拌した。そこへ炭酸ジエチル (1.45 ml) を-70°Cで滴下し、反応液を-70°Cで 1 時間搅拌した。反応液を室温まで戻してから重曹水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、乾燥後濃縮した。得られた残渣と 13% アンモニアメタノール溶液 (5 ml) の混合物を 75°Cで 7 時間加熱搅拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化して褐色粉末の表題化合物 (0.47

25

15 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (2H, s), 5.46 (1H, br), 7.06 (1H, br), 7.23-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz).

参考例 4 2

1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン

20 参考例 8 と同様の方法で、4-クロロピリジン塩酸塩の代わりに 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルピリジン (3.14 g) を用いて褐色粉末の表題化合物 (3.11 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (4H, t, J = 6.1 Hz), 3.76 (4H, t, J = 6.3 Hz), 4.68 (2H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz).

参考例 4 3

45 25 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジンジカルボキシレート

50

参考例 2 5 と同様の方法で、1-(4-ピリジニル)-4-ピペリドン の代わりに 1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン (1.51 g) を用いて淡黄色非晶性粉末の表題化合物 (1.23 g) を得た。

55

5

102

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.84-1.90 (2H, m), 2.33 (3H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 3.23-3.49 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.93 (3H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 4.44-4.53 (2H, m), 4.63 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.57-6.59 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.4, 2.2 Hz).

5 参考例4 4

1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン

ピペリドン塩酸塩水和物(68.98 g)、4-クロロ-2-ピコリン(47.7 g)、酢酸ナトリウム(36.8 g)および酢酸(500 ml)の混合物を15時間還流した後反応液を濃縮し、得られた残渣を水に溶解し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後ジクロロ

20

メタンで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=30:1)にて精製して淡黄色油状の表題化合物(59.1 g)を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 2.56 (4H, t, J=6.2Hz), 3.73 (4H, t, J=6.2Hz), 6.54-6.60 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=5.8Hz).

15 参考例4 5

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)グリシン-tert-ブチルエステル(17.79 g)、4-プロモクロトン酸メチル(13.426 g)、炭酸カリウム(8.28 g)およびDMF(150 ml)

35

の混合物を50°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をエーテルから結晶化して無色結晶の4-[(tert-ブトキシカルボニルメチル)(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(25.13 g)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (9H, s), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.14 (2H, dd, J=1.4, 5.4Hz), 5.96 (1H, dt, J=17.8, 1.4Hz), 6.81 (1H, dt, J=17.8, 5.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.80-7.95 (4H, m), 8.39 (1H, s).

45

4-[(tert-ブトキシカルボニルメチル)(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(22.7 g)のトルエン(30 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(30 ml)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエーテルへ

55

5

103

キサンから結晶化して無色結晶の4-[カルボキシメチル(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(19.35 g)を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.71 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.12 (2H, d, J=5.8Hz), 5.94 (1H, d, J=15.8Hz), 6.75 (1H, dt, J=15.8, 5.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.75-7.95 (4H, m), 8.40 (1H, s).

15

4-[カルボキシメチル(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(796 mg)、カルバミン酸-tert-ブチル(265 mg)、HOBr(367 mg)のアセトニトリル(20 ml)溶液にWSC(575 mg)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた

20

残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化して無色結晶の4-[[2-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-2-オキソエチル](6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(1.05 g)を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.16 (2H, d, J=6.2Hz), 5.91 (1H, d, J=15.8Hz), 6.42 (1H, brs), 6.67 (1H, dt, J=15.8,

30

6.2Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.77-7.95 (4H, m), 8.12 (1H, brs), 8.41 (1H, s).

35

4-[[2-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-2-オキソエチル](6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)アミノ]-2-ブテン酸メチル(500 mg)のTHF(25 ml)溶液にカリウム-tert-ブトキシド(22 mg)を加え、70°Cで15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥濃縮して無色アモルファス状の表題化合物(500 mg)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.79 (1H, dd, J=16.4, 4.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 3.15 (1H, dd, J=12.4, 3.2Hz), 3.49 (1H, d, J=16.6Hz), 3.73 (3H, s), 3.92 (1H, brd, J=12.4Hz), 4.11 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=16.6Hz), 6.57

45

25 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.34 (1H, s).

IR (KBr) : 1738, 1682, 1370, 1350, 1242, 1165 cm⁻¹.

50

参考例 4 6

メチル 1-アミノ-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジ

55

5

104

シアセテート

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート(500 mg)に4規定塩酸酢酸エチル溶液(10 ml)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の表題化合物(373 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 2.93 (1H, dd, J=16.4, 6.0Hz), 3.07 (1H, dd, J=12.4, 3.2Hz), 3.47 (1H, d, J=16.2Hz), 3.72 (3H, s), 3.85 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=16.2, 1.6Hz), 4.20 (2H, brs), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.34 (1H, s).

参考例 4 7

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジンアセテート

参考例 4 5と同様の方法により、4-ビニルベンゼンスルホニルグリシン-tert-ブチルエステルより無色結晶の表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J=12.8, 3.2Hz), 3.42 (1H, d, J=16.4Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.6Hz), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73 (2H, d, J=8.6Hz).

参考例 4 8

メチル 1-アミノ-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジンアセテート

参考例 4 6と同様の方法により、メチル 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジンアセテート(11.66 g)より無色シロップ状の表題化合物(8.89 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70-3.00 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=12.8, 3.8Hz), 3.41 (1H, d, J=16.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.93-4.20 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.48 (1H, d, J=11.0Hz), 5.91 (1H, d, J=17.6Hz), 6.76 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz),

55

5

105

7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz).

実施例 1

6-クロロ-N-メチル-N-(2-[2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジノ]-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

5 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (3.52 g) およびヒドラジン水和物 (1.25 g) のエタノール (50 ml) 溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエーテルより結晶化させて無色結晶の [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (3.51 g) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (2H, t, J=6.2Hz), 2.61 (2H, t, J=6.2Hz), 3.54 (2H, t, J=6.2Hz), 3.62 (2H, t, J=6.2Hz), 4.98 (2H, br), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz).

25 [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.90 g) および 1-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシン (1.90 g) のDMF (40 ml) 溶液にWSC (2.30 g) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を 15 加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10% アンモニア水含有メタノール = 30 : 1) にて精製して無色結晶の 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) を油状物として得た。

30 35 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.90-3.00 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.90 (2Hx3/5, s), 4.30 (2Hx1/5, s), 4.36 (2Hx1/5, s), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz).

40 得られた 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデン]ヒドラジン (1.0 g) をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷

45 25 下酢酸 (665 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (261 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して無色油状物の 1-[(tert-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.0 g) を得た。

5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.93 (2H, m),
2.96 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.55 (1H, brs), 6.65
(2H, d, J=6.6Hz), 7.70 (1H, br), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

10

1-[*(tert*-ブトキシカルボニル)サルコシニル]-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ

15

ル]ヒドラジン (1.0 g) にメタノール (12 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (6 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の1-メチルアミノアセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン (1.04 g)を得た。

20

得られた1-メチルアミノアセチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジン3塩酸塩 (200 mg) のジクロロメタン (15 ml) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) 溶液に、0°Cで6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (150 mg) を加え室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10%アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製して無色結晶の表題化合物 (108 mg)を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.98 (2H, m),
3.15 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.83 (2H, m), 4.57 (1H, brs), 6.67 (2H, d, J=6.6Hz),
7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.05 (4H, m),
8.26 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

30

実施例2

6-クロロ-N-メチル-N-(2-[1-メチル-2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]ヒドラジノ]-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例1と同様の方法で、ヒドラジン水和物のかわりにメチルヒドラジンを用いて無色結晶の表題化合物 (204 mg)を得た。

35

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.93 (3Hx4/5,
s), 3.08 (3Hx4/5, s), 3.21 (1H, m), 3.30 (3Hx1/5, s), 3.50 (3Hx1/5, s), 3.84
(2H, m), 4.02 (2Hx1/5, s), 4.34 (2Hx4/5, s), 6.67 (2H, d, J=6.6Hz), 7.52 (1H,
dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80-7.96 (4H, m), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

50

実施例3

55

5

107

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン

10

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (575 mg) にメタノール (4 ml)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (4 ml)

15

を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色固体の 1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを得た。得られた 1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンおよび 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (237 mg) のエタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填した

20

ソックスレーを用いて脱水させながら 24 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (265 mg) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.21 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.50-3.70 (6H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (2H, d, J=6.4Hz), 8.39 (1H, s). IR (KBr) : 1651, 1597, 1346, 1161 cm⁻¹.

30

実施例 4

35

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

40

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (120 mg) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液に、トリエチルシラン (60 mg) を加えて 50 °C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣に氷冷した 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、アセトンより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (88 mg) を得た。

45

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.86 (2H, s), 5.07 (1H, brs), 6.62

55

5

108

(2H, d, J=6. 2Hz), 7. 62 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 80 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz),
7. 90-8. 00 (3H, m), 8. 24 (2H, d, J=6. 2Hz), 8. 38 (1H, s).

10

IR (KBr) : 1651, 1597, 1348, 1163 cm⁻¹.

実施例 5

5 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
リデンアミノ]-2-ピペラジノン

15

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(7-クロロ-2H-
ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1. 45 g) より無色結晶の表題化合
物 (700 mg) を得た。

20

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 40 (2H, m), 2. 67 (2H, m), 3. 55 (2H, m), 3. 67 (2H, m),
3. 71 (4H, s), 3. 97 (2H, s), 4. 90 (2H, s), 6. 67 (2H, d, J=6. 6Hz), 6. 94 (1H,
d, J=2. 0Hz), 7. 01 (1H, dd, J=2. 0, 8. 0Hz), 7. 15 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 31 (1H,
s), 8. 30 (2H, d, J=6. 6Hz).

25

IR (KBr) : 1651, 1599, 1348, 1325, 1155 cm⁻¹.

15 実施例 6

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ルアミノ]-2-ピペラジノン

30

実施例 4 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-
ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) より無色結

35

20 品の表題化合物 (405 mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 46 (2H, m), 1. 89 (2H, m), 2. 91 (2H, m), 3. 24 (1H, m),
3. 55-3. 70 (4H, m), 3. 83 (2H, m), 3. 96 (2H, s), 4. 89 (2H, s), 5. 16 (1H, brs),
6. 64 (2H, d, J=6. 6Hz), 6. 93 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 00 (1H, dd, J=2. 0, 8. 0Hz),
7. 14 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 30 (1H, s), 8. 25 (2H, d, J=6. 6Hz).

45

25 実施例 7

N-[4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-
ピリジル)-4-ピペリジニル]ホルムアミド

50

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ルアミノ]-2-ピペラジノン (100 mg) のギ酸 (4 ml) 溶液を 15 時間還流させた

55

5

。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン／エーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (91 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.20 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.60-4.10 (9H, m), 4.89 (2Hx1/2, d, J=1.0Hz), 4.91 (2Hx1/2, d, J=1.0Hz), 6.65 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.14 (1Hx1/2, d, J=8.4Hz), 7.15 (1Hx1/2, d, J=8.2Hz), 7.30 (1Hx1/2, s), 7.33 (1Hx1/2, s), 8.05 (1Hx1/2, s), 8.22 (1Hx1/2, s), 8.24-8.34 (2H, m).

IR (KBr) : 1698, 1676, 1599, 1151 cm⁻¹.

10 実施例 8

N-[4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミド塩酸塩
 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (95 mg) の無水酢酸 (4 ml) 溶液を80℃で10時間
 15 搅拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して N-[(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミドを得た。得られたフリーアミドを酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後減圧乾燥して無色固体の表題化合物 (90 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.60-2.20 (7H, m), 3.05-4.05 (8H, m), 4.20-4.50 (3H, m), 5.00 (2H, s), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.21 (2H, d, J=6.6Hz).

20 実施例 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩
 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (500 mg) のメタノール (20 ml) に懸濁液、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣にエタノールを加え、結晶化させ、濾取し、乾燥して無色固体の表題化合物 (526 mg) を得た。

5

110

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 3.77 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=7.6Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.15-8.25 (3H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 8.61 (1H, s).

5 実施例 1 0

15

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

20

実施例 3 と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (2.1 g) より無色結晶の表題化合物 (1.4 g) を

10 得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (2H, t, J=5.8Hz), 2.63 (2H, t, J=5.8Hz), 3.43-3.55 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.81 (2H, s), 5.49 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.6Hz), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.30 (2H, d, J=6.6Hz).

15 実施例 1 1

30

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン

35

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノン (200 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、氷冷下酢酸

20 (110 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (57 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製して無色アモルファス状の表題化合物 (150 mg) を得た。

45

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, m), 5.08 (1H, d, J=4.8Hz), 5.49 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.6Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.77 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

55

5

111

実施例 1 2

1-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニルアミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレ

5 ン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (300 mg) に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (10

ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の 4-(6-クロロナ

フタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン塩酸塩を得

た。得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)

20)-2-ピペラジノン塩酸塩、トリエチルアミン (1.16 g) のメタノール (15 ml) 溶

10 液にエチルアセトイミダート (712 mg) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液

を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗

25 净し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル

溶液添加にて生じた塩酸塩を、ろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (243 mg)

を得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.43 (4H, s), 3.65 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.91 (2H, m), 4.05 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.33 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.29 (1H, s).

実施例 1 3

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

40 実施例 3 と同様の方法で、1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピ

ペラジノン (320 mg) および 1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリドン (173

mg) の 1-ブタノール (30 ml) 溶液をモレキュラーシーブス 4A を充填したソック

45 スレーを用いて脱水させながら 18 時間還流させた。反応液を濃縮し、残渣をカ

ラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール

= 20 : 1) にて精製し、酢酸エチル及びエーテルから結晶化させて無色結晶の

50 表題化合物 (185 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.14-2.20 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.50-3.70 (6H, m),

5

112

3.76-3.82 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.69 (2H, brs), 5.96 (1H, d, J=5.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.8Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, d, J=1.8Hz).

10

IR (KBr): 1660, 1590, 1550, 1490, 1460, 1450 cm⁻¹.

5 実施例 1 4

15

1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 4 と同様の方法で、1-[1-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (120 mg) より

20

10 無色結晶の表題化合物 (61 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.06 (1H, d, J=4.8Hz), 5.92 (1H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.86 (1H, d, J=6.4Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=1.8Hz).

25

IR (KBr): 1655, 1588, 1549, 1495, 1449 cm⁻¹

30 実施例 1 5

35

4-(8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

40

参考例 1 3 で得られた 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン三塩酸塩 (385 mg) のジクロロメタン (15 ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) 溶液に、0 °Cで 8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド (307 mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10 % アンモニア水含有メタノール = 15 : 1) にて精製し、エタノール及びエーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (298 mg)を得た。

45

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38-1.57 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.87-3.00 (4H, m),

50

55

5

113

3.15-3.35 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.31 (2H, t, J=4.6Hz), 5.17 (1H, d, J=4.8Hz), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05 (1H, d, J=2.2Hz), 7.07 (1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 7.28 (1H, d, J=7.8Hz), 7.39 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

5 IR (KBr): 3280, 2928, 1653, 1599, 1557, 1543, 1514, 1483, 1410 cm⁻¹

15

実施例 1 6

4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

20

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

10 ホニルクロリド の代わりに 6-プロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (101 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (83 mg) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31-1.47 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.87 (2H, s), 5.07 (1H, d, J=4.4Hz), 6.61 (2H, d, J=6.2Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (2H, d, J=6.2Hz), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2928, 1651, 1595, 1539, 1514, 1454, 1422 cm⁻¹

35

実施例 1 7

20 4-[2(E)-(4-クロロフェニル)エテヌスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

40

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに 2(E)-(4-クロロフェニル)エテヌスルホニルクロリド (223 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (8 mg) を得た。

45

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37-1.56 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.13-3.30 (1H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.10-5.25 (1H, br), 6.66 (2H, brs), 6.67 (1H, d, J=15.4Hz), 7.41 (2H, d, J=9.4Hz), 7.46 (2H, d, J=9.4Hz), 7.50 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, brs).

55

5

114

IR (KBr) : 2924, 1645, 1541, 1489, 1456, 1422 cm⁻¹

実施例 1 8

4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

5 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

ホニルクロリドの代わりに 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド (149 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (158 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34-1.51 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.72 (3H, s),

2.77-2.90 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.65 (4H, m), 3.74-3.81 (2H, m),

10 3.98 (2H, s), 5.11 (1H, d, J=4.8Hz), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, d, J=2.2Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

25 IR (KBr) : 2924, 1655, 1649, 1642, 1597, 1545, 1512, 1422 cm⁻¹

実施例 1 9

15 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

ホニルクロリド の代わりに 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (4.75 g)

35 を用いて無色結晶の表題化合物 (5.82 g) を得た。

20 実施例 2 0

4-(2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

ホニルクロリド の代わりに 2-アセタミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニルク

45 ロリド (105 mg) を用いて無色アモルファス状の表題化合物 (58 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.55 (3H, s),

2.92 (2H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.86 (2H, m),

50 3.90 (2H, s), 5.20 (1H, d, J=4.4Hz), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 8.28 (2H, d,

J=6.6Hz).

55

5

115

実施例 2 1

4-(9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

5 ホニルクロリド の代わりに 9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
10 ホニルクロリド (304 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (312 mg) を得た。15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.57 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m),
20 3.02 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.18-3.30 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 3.81-3.88 (2H,
m), 3.95 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.65 (2H,
m), 7.03 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H,
s), 7.45 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).25 IR (KBr) : 2942, 1651, 1597, 1539, 1510, 1472, 1443, 1418 cm^{-1}

実施例 2 2

4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
15 ルアミノ]-2-ピペラジノン30 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに 5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド (201 mg)
25 を用いて無色結晶の表題化合物 (97 mg) を得た。35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.62 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.87-3.02 (2H, m),
40 3.10-3.35 (1H, m), 3.72-3.77 (2H, m), 3.83-3.89 (2H, m), 3.97-4.02 (2H, m),
4.41 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, s),
6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$),
8.26 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).45 IR (KBr) : 1640, 1601, 1514, 1476, 1449, 1416 cm^{-1}

実施例 2 3

4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ
50 ジニルアミノ]-2-ピペラジノン実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリ

5

116

ド (294 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (321 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.50 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m),
 3.05-3.22 (1H, m), 3.49-3.62 (4H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 5.07
 (1H, d, J=4.8Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.93
 (1H, d, J=1.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).
 IR (KBr) : 1651, 1597, 1543, 1512, 1478, 1449, 1422 cm⁻¹

15

実施例 2 4

4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

20

10 実施例 9 と同様の方法で、4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.10 g) より無色固体の表題化合物 (1.26 g) を得た。

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 3.07-3.20 (3H, m),
 3.39-3.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.96-4.02 (2H, m), 5.83 (2H, brs), 7.14 (2H,
 15 d, J=7.2Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz),
 30 8.18-8.25 (4H, m), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.61 (1H, brs).

実施例 2 5

4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

35

20 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-クロロベンゼンスルホニルクロリド (91 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (58 mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.54 (2H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m),
 3.08-3.25 (1H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.79 (2H, s),
 45 3.79-3.87 (2H, m), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.65 (2H, d, J=6.4Hz), 7.57 (2H,
 d, J=8.6Hz), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 8.25 (2H, d, J=6.4Hz).
 IR (KBr) : 2920, 1655, 1597, 1540, 1512, 1480, 1425 cm⁻¹.

50

実施例 2 6

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-

55

5

117

2-ピペラジノン

実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-プロモベンゼンスルホニルクロリド (112 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (74 mg) を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33-1.53 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m),
 10 3.05-3.28 (1H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.79 (2H, s),
 15 3.79-3.86 (2H, m), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.64 (2H, d, J=5.8Hz), 7.67 (2H,
 20 d, J=8.6Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 8.25 (2H, d, J=5.8Hz).
 IR (KBr) : 2920, 1660, 1650, 1600, 1575, 1545, 1510, 1425 cm⁻¹.

10 実施例 2 7

4-(6-クロロ-1H-インデン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

25 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロ-1H-インデン-2-スルホニルクロリド (249 mg)
 15) を用いて無色結晶の表題化合物 (14 mg) を得た。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m),
 3.10-3.30 (1H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.75-3.84 (2H, m), 4.07
 35 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=6.2Hz), 7.32-7.59 (4H, m), 8.25
 (2H, d, J=6.2Hz).

20 IR (KBr) : 2932, 1651, 1597, 1545, 1512, 1456, 1420 cm⁻¹.

実施例 2 8

4-(5-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

40 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに5-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-スルホニルクロリド (203 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (107 mg) を得た。

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.55 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m),
 3.10-3.30 (1H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.89-3.94 (2H, m),
 4.16 (2H, s), 5.13 (1H, d, J=4.4Hz), 6.64 (2H, d, J=5.4Hz), 7.43 (1H, d, J

55

5

118

=8.4Hz), 8.20 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 8.25 (2H, d, J=5.4Hz), 8.25 (1H, d, J=1.0Hz).

10

IR (KBr): 3100, 2940, 1651, 1599, 1564, 1532, 1514, 1422 cm⁻¹.

実施例 29

5 4-(6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ
リジニルアミノ]-2-ピペラジノン

15

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに6-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-スルホニルクロリド (240 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (176 mg) を得た。

20

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.16-3.40 (3H, m), 3.46-3.64 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=6.8Hz), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (2H, d, J=6.8 Hz), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz).

25

IR (KBr): 1676, 1645, 1545, 1468, 1422 cm⁻¹.

15 実施例 30

4-[2(E)-(4-プロモフェニル)エテングルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
ニルアミノ]-2-ピペラジノン

35

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-プロモフェニル)エテングルホニルクロリド (150 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (143 mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.15 (1H, d, J=4.6Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.67 (1H, d, J=15.4Hz), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=15.4Hz), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

45

25 実施例 31

4-[2(E)-(4-メトキシフェニル)エテングルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ
ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

50

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-メトキシフェニル)エテングルホニルクロリ

55

5

119

ド (121 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (146 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.23 (1H, m),
 3.54 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.16
 (1H, d, J=4.6Hz), 6.52 (1H, d, J=15.4Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.94 (2H,
 5 d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, d,
 15 J=6.6Hz).

実施例 3 2

4-[2(E)-(4-メチルフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ ニルアミノ]-2-ピペラジノン

10 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-メチルフェニル)エテンスルホニルクロリド
 25 (115 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (146 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.87 (2H, m),
 3.21 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.16
 15 (1H, d, J=4.8Hz), 6.62 (1H, d, J=15.4Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.24 (2H,
 30 d, J=8.4Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, d, J=15.4Hz), 8.25 (2H, d,
 J=6.6Hz).

実施例 3 3

4-[2(E)-(4-フルオロフェニル)エテンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

40 実施例 1 5 と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル
ホニルクロリド の代わりに2(E)-(4-フルオロフェニル)エテンスルホニルクロリ
 ド (115 mg) を用いて無色固体の表題化合物 (144 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.22 (1H, m),
 45 25 3.58 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.830 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.16 (1H, d, J=4.8Hz),
 6.55-6.90 (3H, m), 7.14 (2H, t, J=8.4Hz), 7.46-7.60 (3H, m), 8.25 (2H, d,
 J=6.6Hz).

実施例 3 4

4-[4-(2-エトキシエトキシ)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ

5

120

ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに4-(2-エトキシエトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (250 mg) を用いて無色シロップ状の表題化合物(340 mg)を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.88
 10 (2H, s), 3.17 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.70-3.90 (6H, m),
 15 4.19 (2H, m), 5.09 (1H, d, J=5.2Hz), 6.64 (2H, d, J=6.6Hz), 7.06 (2H, d,
 J=8.8Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

実施例 35

20 10 4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

(A法) 実施例 15 と同様の方法で、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スルホニルクロリド の代わりに7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (1.61 g) を用いて無色結晶の表題化合物(1.51 g)を得た。

25 15 (B法) 4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン (471 mg), 4-クロロピリジン塩酸塩 (225 mg), トリエチルアミン (405 mg) およびエタノール (20 ml) の混合液を封管中 150℃で 18 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水及び食塩水で洗浄し、

30 20 乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 1:2:1) にて精製し、エタノールとジエチルエーテルの混液から結晶化させて無色結晶の表題化合物 (156 mg)を得た。

35 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.58 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.84-2.97 (2H, m),

40 45 3.15-3.35 (1H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.16 (1H, d, J=4.8Hz), 6.64 (2H, d, J=6.2Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, d, J=1.8Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.28 (1H, s), 8.26 (2H, brs).

50 55 IR (KBr) : 2920, 1651, 1597, 1545, 1514, 1480, 1420 cm⁻¹.

5

121

実施例 3 6

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ
ルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ

5 ルアミノ]-2-ピペラジノン(600 mg) のメタノール(20 ml) 懸濁液に、4 規定塩
酸酢酸エチル溶液(1 ml) を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣をエタノ
15 ルと酢酸エチルの混液から結晶化させ、濾取、乾燥して無色固体の表題化合物
(596 mg) を得た。20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25-1.43 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 3.10-3.43 (3H, m),
10 3.55 (4H, brs), 3.86 (2H, s), 4.20-4.60 (2H, br), 4.99 (2H, s), 7.16-7.28 (4H,
m), 7.41 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 13.42-13.62 (1H,
m), 25 br).IR (KBr) : 3080, 2946, 1645, 1595, 1549, 1481, 1456, 1416 cm⁻¹.

実施例 3 7

15 1-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニルアミノ)-4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-
3-スルホニル)-2-ピペラジノン二塩酸塩30 4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピ
ペラジノン(104 mg) 及びトリエチルアミン(334 mg) のメタノール(10 ml) 溶
液にエチルアセトイミダート塩酸塩(272 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。35 20 反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水
溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁さ
せ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体
40 の表題化合物(243 mg)を得た。45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.26 (3H, s),
25 3.15-3.97 (13H, m), 4.98 (2H, s), 7.20-7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.2Hz),
7.49 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.20 (1H, s).50 IR (KBr) : 3140, 1671, 1627, 1597, 1557, 1481, 1416 cm⁻¹.

実施例 3 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ

5

122

ニル]アミノ}-2-ピペラジノン

(A法) 参考例1.1で得られたI-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]

アミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(1.90 g)、ヨウ

化メチル(10 ml)、炭酸カリウム(600 mg)およびDMF(50 ml)の混合液を5

5 0°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチ

ルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製して無色アモルファス状のI-[1-

(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレ

ン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(1.63 g)を得た。

20 10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.22(2H, m), 1.43(9H, s), 1.60(1H, m), 1.75(1H, m),
2.69(3H, s), 2.69(2H, m), 3.30-3.65(5H, m), 3.73(2H, m), 3.99(2H, m),
7.61(1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79(1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.98(3H, m),
8.35(1H, s).

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ}-4-(6-クロロナ

15 15 フタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(1.63 g)にメタノール(10 ml)、4
規定塩酸酢酸エチル溶液(15 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃
縮して得られた残渣に、4-クロロピリジン塩酸塩(950 mg)、トリエチルアミン(3.8
g)およびエタノール(100 ml)を加え、封管中150°Cで1.5時間反応させた。反

35 応液を濃縮して残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで

20 抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロ
メタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製し、エーテル
より結晶化させて無色結晶の表題化合物(794 mg)を得た。40 (B法) 参考例1.6で得られたI-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミ
ノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩(1.35 g)のジクロロメタン(50 ml)および10%炭45 25 酸ナトリウム水溶液(50 ml)溶液に、0°Cで6-クロロナフタレン-2-スルホニル
クロリド(1.34 g)を加え、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗
浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ50 ー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製
し、エーテルから結晶化させて無色結晶の表題化合物(1.56 g)を得た。

5

123

(C法) 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン(90 mg)に3.7%ホルムアルデヒド水溶液(2.9 ml)およびギ酸(1.4 ml)に溶解させて1.5時間還流させた。反応液を冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色結晶の表題化合物(38 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.30-3.90 (9H, m), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

実施例39

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン(500 mg)のメタノール(20 ml)懸濁液に、4規定塩酸酢酸エチル溶液(1 ml)を加えて溶解させ、溶液を濃縮した。残渣をエタノール/エーテルより結晶化させ、濾取、乾燥して無色固体の表題化合物(526 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.95-3.60 (7H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.4, 8.8Hz), 8.15-8.35 (5H, m), 8.61 (1H, s).

実施例40

1-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)メチルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例38(A法)で得られた1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]メチルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(106 mg)にメタノール(3 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で30

5

124

分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (8 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (400 mg) およびエチルアセトイミダート塩酸塩 (245 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (87 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.95-3.70 (10H, m), 3.71 (2H, s), 3.93 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.32 (2H, m), 8.61 (2H, brs), 9.20 (1H, br).

実施例 4 1

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

(A法) 実施例 3 8 (B法) と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに6-ブロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (254 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (210 mg) を得た。

(B法) 実施例 3 8 (C法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.4 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (862 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.71-2.92 (2H, m), 3.30-3.90 (9H, m), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=1.8Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) : 2949, 1667, 1597, 1543, 1512, 1456, 1417 cm⁻¹.

実施例 4 2

4-(7-ブロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

5

125

(A法) 実施例38 (B法) と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドの代わりに7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (308 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (230 mg) を得た。

10

(B法) 実施例38 (C法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに4-(7-

15

プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (1.5 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (890 mg) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.52 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.87

(2H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 3.87 (2H, d, J=3.0Hz), 4.88

10 (1H, d, J=1.2Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.11 (1H, d, J=1.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.28 (1H, d, J=1.2Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

25

IR (KBr) : 2955, 1669, 1597, 1510, 1480, 1416 cm⁻¹.

実施例43

15 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

30

(A法) 実施例38 (A法) と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

35

(1.57 g) とヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチル (4.68 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (370 mg) を得た。

20

(B法) 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (14 g) を酢酸 (160 ml) に溶解させ、反応液を 20 °C

に保ちながら水素化ホウ素ナトリウム (11.36 g) を少しづつ加え、その後室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えてア

45

アルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をエタノールから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (12.96 g) を得た。

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.42 (2H, m), 1.57-1.70 (1H,

m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.68-2.92 (3H, m), 3.21-3.47 (6H, m), 3.65-3.83 (4H,

m), 6.59 (2H, d, J=6.2Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8,

55

5

1. 8Hz), 7. 96 (2H, d, J = 8. 8Hz), 7. 96 (1H, d, J = 8. 8Hz), 8. 25 (2H, d, J=6. 2Hz),
8. 37 (1H, d, J=1. 8Hz).

10

IR (KBr): 2973, 1669, 1597, 1510, 1456, 1416 cm⁻¹.

実施例 4 4

- 5 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{n-プロピル[1-(4-ピリジル)-4-ピペ
15 リジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (A法) と同様の方法で、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化n-プロピル
(1. 70 g)を用いて無色結晶の表題化合物 (58 mg)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 84 (3H, t, J=7. 4Hz), 1. 21-1. 40 (4H, m), 1. 55-1. 70 (1H,
10 m), 1. 89-1. 96 (1H, m), 2. 64-2. 86 (3H, m), 3. 16-3. 50 (6H, m), 3. 67-3. 90 (4H,
m), 6. 59 (2H, d, J=6. 2Hz), 7. 63 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 2Hz), 7. 81 (1H, dd, J = 8. 8,
25 1. 4Hz), 7. 94-7. 98 (3H, m), 8. 24 (2H, d, J=6. 2Hz), 8. 36 (1H, s).

IR (KBr): 2924, 1667, 1595, 1539, 1507, 1450 cm⁻¹.

実施例 4 5

- 15 1-{アリル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-
30 スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (A法) と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリ
35 ジニルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (390 mg)
とヨウ化メチルの代わりに臭化アリル(2 ml)を用いて無色結晶の表題化合物 (69
20 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 33 (2H, m), 1. 60 (1H, m), 1. 90 (1H, m), 2. 75 (2H, s),
40 3. 10-3. 95 (11H, m), 5. 00-5. 20 (2H, m), 5. 75 (1H, m), 6. 58 (2H, d, J=6. 6Hz),
7. 62 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 79 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 90-8. 00 (3H, m),
8. 24 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 35 (1H, s).

45

実施例 4 6

- 25 4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
50 ニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル
[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノンの代わりに4-(6-ブロ

55

5

モナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン (862 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (920 mg)を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.53 (3H, s),
 2.95-3.55 (7H, m), 3.73 (2H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 7.09 (2H, d, J=7.0Hz),
 7.80-7.95 (2H, m), 8.13-8.25 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=1.8Hz), 8.60 (1H, s).

15

実施例 4 7

4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

20

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル

10 [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノンの代わりに4-(7-プロ
 モ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル
]アミノ}-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

25

実施例 4 8

N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-[1-(4-
 30 ピリジル)-4-ピペリジニル]アセタミド

30

参考例 2 0 で得られた2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド (210 mg) にメタノール (2 ml) 、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で

35

30 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、4-クロロピリジン塩酸塩
 20 (168 mg)、トリエチルアミン (452 mg) およびエタノール (12 ml) を加え、封管中 1
 50 ℃で 1.5 時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に 1 規定水酸化ナトリウム
 40 水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラム
 クロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール =
 20 : 1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (354 mg)

45

25 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.10 (2H, s),
 2.87 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 6.57
 (2H, d, J=6.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz),
 7.85-7.97 (3H, m), 8.14 (2H, d, J=6.4Hz), 8.35 (1H, s).

55

5

128

実施例 4 9

2-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)-N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド二塩酸塩

参考例 2 0 で得られた2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[4-

5 (6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アセタミド (210

10 mg) にメタノール (2 ml) 、 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で 3

15 分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (15 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (400 mg) およびエチルアセトイミダート塩酸塩 (271 mg)

20 を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、

10 1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた

残渣を酢酸エチルに懸濁させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩

25 をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (8 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.90-2.10 (3H, m), 2.22 (3H,

30 s), 3.00-4.30 (10H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.8,

15 8.8Hz), 8.10-8.30 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.28

(1H, s).

実施例 5 0

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペ

35 リジニル]アミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

20 tert-ブチル 3-メチル-5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]

40]-1-ピペラジンカルボキシレート (1.1 g) のトルエン溶液 (11 ml) にトリフル

オロ酢酸 (11 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をジ

45 クロロメタン (11 ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (11 ml) に溶解させ、

0 ℃で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (0.90 g) を加え室温で 3 時間

45 搅拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残

50 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア

水含有メタノール = 10 : 1) にて精製し、4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]

55]-6-メチル-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン (

1.1 g) を得た。

5

本品をメタノール (5 ml) に溶解させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (1.3 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノールより結晶化させ、濾取し、乾燥して無色結晶性粉末の表題化合物 (1.1 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 1.10-1.38 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.62-1.88 (2H, m), 3.00-3.70 (7H, m), 3.86 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.90-4.12 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.10-8.36 (5H, m), 8.60 (1H, s).

実施例 5 1

4-[⁶(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-

4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

4-[⁶(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[^{[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩 (0.63 g) を塩化メチレン (20 ml) 及び飽和重曹水 (20 ml) に溶解させ、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮し、4-[⁶(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[^{[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノンを得た。本品を 37% ホルムアルデヒド水溶液 (8.0 ml) およびギ酸 (4.1 ml) に溶解させて 2 時間還流させた。反応液を冷却後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製して無色結晶の表題化合物 (370 mg) を得た。}}

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.80-1.30 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.30-1.70 (1H, m), 1.75-2.00 (1H, m), 2.35-4.00 (13H, m), 6.60-6.82 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.11 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24-8.36 (2H, m), 8.60 (1H, s).

25 実施例 5 2

4-[⁶(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-[⁶(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-メチル-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン (0.34 g) をエタノール (2 ml) に溶解

5

130

させ、4規定塩酸酢酸エチル溶液(0.24 ml)、酢酸エチル(20 ml)及びジエチルエーテル(30 ml)を加えた。析出した粉末を濾取し、乾燥して無色非晶性粉末の表題化合物(0.37 g)を得た。

10

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.15-1.50 (2H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60-1.90 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m), 2.61, 2.87 (total 3H, s for each), 2.90-4.40 (10H, m), 7.00-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.00-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

15

【0126】

20

実施例53

10 メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩
 15 1-(tert-ブチル) 3-メチル 5-オキソ-4-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジンジカルボキシレート(0.36 g)のトルエン溶液(3.6 ml)
 20)にトリフルオロ酢酸(3.6 ml)を滴下し、室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン(3.6 ml)および10%炭酸ナトリウム水溶液(3.6 ml)
 25 に溶解させ、0℃で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(0.26 g)を加え室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。
 30 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=10:1)にて精製し、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート(0.34 g)を得た。

35

40 本品をメタノール(5 ml)に溶解させ、4規定塩酸酢酸エチル溶液(0.38 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノールより結晶化させ、濾取し、乾燥して無色結晶性粉末の表題化合物(0.12 g)を得た。

45

45 ¹H-NMR(DMSO-d₆+D₂O) δ: 1.10-1.40 (2H, m), 1.67-1.90 (2H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.69 (3H, s), 3.87-4.12 (4H, m), 4.32-4.43 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.10-8.34 (5H, m), 8.60 (1H, s).

50

実施例54

55

5

131

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

10

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]

15

]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩 (0.26 g) を

5 塩化メチレン (20 ml) 及び飽和重曹水 (20 ml) に溶解させ、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮し、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]

20

]2-ピペラジンカルボキシレートを得た。本品を 37% ホルムアルデヒド水溶液 (3.1 ml) および辛酸 (1.6 ml) に溶解させて 2 時間還流させた。反応液を冷却後飽

25 和重曹水を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製して淡黄色油状のメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレートを得た。

30

30 15 本品をメタノール (2 ml) に溶解させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.15 ml) を加え、減圧下に濃縮し、乾燥して無色非晶性粉末の表題化合物 (0.15 g) を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.50 (2H, m), 1.70-2.12 (2H, m), 2.85-3.70 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90-4.50 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.47 (1H, s).

実施例 5 5

40

塩化1-(2-クロロエチル)-4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルアミノ]-1-ピペリジニル]ピリジニウム

45

1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (33.98 g) お

25 よび 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (18.50 g) のエタノール (1 l) / 1,2-ジクロロエタン (300 ml) 溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させながら 3 日間還流させた。不溶物をろ過により除去した後、反応液を濃縮して得られた残渣をメタノール (1 l) に溶解させ、氷冷下酢酸 (33.82 g) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (17.06 g) を加えて室温で 1

50

55

5

132

時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20:1～ジクロロメタン：メタノール：トリエチルアミン=40:2:1）および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（テトラヒドロフラン～メタノール）にて精製して無色アモルファス状の表題化合物（30g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14-1.20 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.39-2.59 (2H, m), 3.17-3.24 (3H, m), 3.43 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.50 (2H, m), 5.61 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=9.2Hz), 8.20 (1H, d, J=9.2Hz), 8.22-8.28 (4H, m), 8.62 (1H, s).

実施例5 6

N-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸（103 mg）、HOBT（153 mg）のDMF（25 ml）溶液にWSC（192 mg）を0℃で加えて0℃で1時間攪拌した。反応液に実施例3で得られた1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン（170 mg）を加えて室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタンおよび重曹水を加えて分配させ、有機層を飽和重曹水で洗浄し、乾燥濃縮して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール=20:1）にて精製し、酢酸エチル／メタノールから結晶化させて白色粉末の表題化合物（115 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.98 (4H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.84-3.88 (4H, m), 6.62 (2H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.92-7.96 (3H, m), 8.02 (1H, br s), 8.22 (2H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=1.2Hz).

実施例5 7

4-(7-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例1 5と同様の方法で、8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-スル

5

133

ホニルクロリドの代わりに7-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド(0.51 g)を用いて無色結晶の表題化合物(0.36 g)を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.57 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.86-1.94 (2H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.63 (4H, br s), 3.81-3.89 (2H, m), 5 3.96 (2H, s), 5.18 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz).

15

IR (KBr) : 2940, 1651, 1595, 1560, 1539, 1514, 1480, 1416 cm⁻¹.

実施例 5 8

20

4-(7-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-ピ

リジル)-4-ピペラジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

実施例 3 8 (C法)と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペラジニルアミノ]-2-ピペラジノンの代わりに4-(7-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン(150 mg)を用いて無色結晶の表題化合物(78 mg)

15 得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.60 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.83-2.96 (2H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.80-3.95 (4H, m), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz), 7.05-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

35

IR (KBr) : 2926, 1667, 1597, 1560, 1512, 1480, 1416 cm⁻¹.

20 実施例 5 9

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

実施例 4 3と同様の方法で、無色結晶の表題化合物(226 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.28-1.46 (2H, m), 1.60-1.66 (1H,

45 25 m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.67-2.96 (3H, m), 3.21-3.46 (6H, m), 3.66-3.91 (4H, m), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

50 IR (KBr) : 2969, 1667, 1595, 1510, 1454, 1416 cm⁻¹.

55

5

134

実施例 6 0

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[エチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[エチル

5 [1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン(2.89 g)を用いて無色
15 結晶の表題化合物(3.04 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.81 (3H, t, J=7.0Hz), 1.05-1.30 (2H, m), 1.64-1.71 (1H,
m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.68-2.84 (1H, m), 2.97-3.15 (3H, m), 3.34-3.41 (6H,
m), 3.79 (1H, s), 3.94-4.12 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=7.6Hz), 7.76 (1H, dd,
10 J=8.8, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.19-8.33 (4H, m), 8.63 (1H, s),
13.52 (1H, br s).

実施例 6 1

エチル {[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]
[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

15 参考例 1 1 で得られた1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]アミノ]-
4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(523 mg)、ヨード酢酸エチル
30 (2.14 g)、炭酸カリウム(166 mg)および1-メチル-2-ピロリドン(10 mL)
の混合液をアルゴン雰囲気下、80°Cで40時間攪拌した。反応液を濃縮して得
35 られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)にて精製して
40 無色結晶のエチル {[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル][4-(6-
クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート
(479 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s),

45 1.57-1.80 (2H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 3.05-3.30 (1H, br), 3.35-4.15 (12H,
m), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94 (1H,
d, J=1.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz).

50 IR (KBr) : 2980, 2920, 1746, 1688, 1454, 1420 cm⁻¹.

以下、実施例 3 8 (A法) と同様の方法で、エチル {[1-(tert-ブトキシカルボ

5

135

ニル)-4-ピペリジニル] [4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート (450 mg) より無色結晶の表題化合物 (80 mg) を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.69-2.88 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.50-4.13 (12H, m), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

15

IR (KBr) : 2940, 1744, 1653, 1595, 1541, 1348, 1165 cm⁻¹.

20

実施例 6 2

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル[1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

25

参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (236 mg) に、ペンタフルオロピリジン (169 mg)、トリエチルアミン (202 mg) および DMF (8 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 100 °C で 2 時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に 10 % 炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (208 mg) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.59-2.02 (2H, m), 2.72 (3H, s),

35

3.00-3.25 (2H, m), 3.35-3.75 (7H, m), 3.77 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.8,

20 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) : 2930, 2855, 1667, 1638, 1532, 1476, 1418 cm⁻¹.

40

実施例 6 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

45

参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (945 mg) に、4-クロロ-2-ピコリン (510 mg)、トリエチルアミン (1.21 g) およびエタノール (20 ml) を加え、封管中 150 °C で 8 時間反応させた。反応液を濃縮して残渣に 10 % 炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラ

50

55

5

ムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール＝15：1）にて精製し、酢酸エチル－エタノールより結晶化させて無色結晶の表題化合物（764 mg）を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.45 (2H, m), 1.78-2.05 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.05-3.17 (2H, m), 3.25-3.55 (4H, m), 3.65-4.00 (5H, m), 6.54 (1H, d, J=1.8Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.2, 1.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.2Hz), 8.36 (1H, s).

15

IR (KBr) : 2894, 1642, 1611, 1541, 1456, 1416 cm⁻¹.

20

10 実施例 6 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-

25

ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

25

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン（528 mg）より無色結晶の表題化合物（493 mg）を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28-1.46 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.06-3.19 (2H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.64-4.02 (5H, m), 6.56 (1H, s), 6.63-6.68 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.99-8.04 (1H, m),

35

8.37 (1H, s), 15.40 (1H, br s).

IR (KBr) : 3054, 2921, 1642, 1611, 1541, 1456, 1418 cm⁻¹.

40

40 実施例 6 5

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-エチル-4-ピリジル)-4-

45

ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

45

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-ブロモ-2-エチルピリジン（186 mg）を用いて無色結晶の表題化合物（135 mg）を得た。

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.40 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 1.55-1.70 (1H,

50

m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.70 (2H, q, J=7.6Hz), 2.71 (3H, s), 2.71-2.90 (2H, m), 3.35-3.90 (9H, m), 6.45 (1H, dd, J=5.8, 2.6Hz), 6.49 (1H, d, J=2.6Hz),

55

5

137

7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).
 IR (KBr): 2922, 1667, 1597, 1547, 1495, 1454, 1416 cm^{-1} .

10

実施例 6 6

5 1-[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] メチルアミノ}-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

15

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 2-アミノ-4-クロロピリジン (129 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (78 mg) を得た。

20

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.38 (2H, m), 1.55-1.90 (2H, m), 2.65-2.82 (2H, m),
 2.70 (3H, s), 3.37-3.78 (9H, m), 4.26 (2H, br s), 5.79 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.12
 (1H, dd, $J = 6.2, 2.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$),
 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$),
 8.37 (1H, s).

25

IR (KBr): 2951, 1661, 1603, 1541, 1507, 1495, 1456, 1417 cm^{-1} .

30

実施例 6 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] メチルアミノ}-2-ピペラジノン

35

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに (4-クロロ-2-ピリジル) メタノール (287 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (240 mg) を得た。

40

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.56-1.78 (1H, m), 1.82-2.00 (1H, m),
 2.71 (3H, s), 2.80-2.98 (2H, m), 3.32-3.88 (10H, m), 4.65 (2H, s), 6.54-
 6.56 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$),
 7.96 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.36
 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

45

25 IR (KBr): 2930, 1663, 1601, 1541, 1491, 1456, 1418 cm^{-1} .

実施例 6 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] メチルアミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

50

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル

55

5

138

[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

(240 mg)より無色結晶の表題化合物 (255 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02-1.20 (2H, m), 1.62-1.85 (2H, m), 2.54 (3H, s),

3.00-3.41 (7H, m), 3.74 (2H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.19 (1H,

5 br s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8,

10 1.8Hz), 8.11 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0

15 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.63 (1H, s), 13.44 (1H, br s).

IR (KBr) : 3150, 1680, 1645, 1590, 1545, 1460 cm⁻¹.

実施例 6 9

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(3-メチル-4-ピリジル)-4-

20 ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロ-3-ピコリ

25 ン塩酸塩 (328 mg)を用いて無色結晶の表題化合物 (98 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36-1.55 (2H, m), 1.69-1.95 (2H, m), 2.20 (3H, s),

15 2.56-2.69 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.15-3.27 (2H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.77

30 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd,

J = 8.8, 1.8Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.36

35 (1H, s).

IR (KBr) : 2953, 2922, 1667, 1588, 1493, 1456, 1418 cm⁻¹.

実施例 7 0

40 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2,3-ジメチル-4-ピリジル)-4-

ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロ-2,3-ジメ

45 チルピリジン (283 mg)を用いて無色結晶の表題化合物 (156 mg)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-1.57 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m),

2.13 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.54-2.67 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.06-3.20 (2H,

50 m), 3.36-3.56 (5H, m), 3.77 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.61 (1H, dd,

J = 8.8, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.19 (1H,

d, J = 6.0Hz), 8.36 (1H, s).

5

139

IR (KBr) : 2951, 1624, 1580, 1476, 1456, 1418 cm⁻¹.

実施例 7 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ビペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩5 実施例 6 3 及び実施例 3 9 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン塩酸塩 (356 mg) を用いて無色結晶の表題化合物
15 (187 mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.21 (2H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.53
20 (3H, s), 3.00-3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.90-4.25 (5H, m), 6.90 (2H, s).10 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 8.22 (1H, d, J
= 8.8Hz), 8.29-8.33 (2H, m), 8.63 (1H, s), 13.32 (1H, br s).IR (KBr) : 3393, 2928, 1636, 1539, 1456, 1418 cm⁻¹.

実施例 7 2

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-エトキシカルボニル-4-ピリジル)-4-ビペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

15 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (208 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (57 mg) を得た。

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.40 (2H, m), 1.44 (3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.72 (1H,
20 m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.75-2.97 (2H, m), 3.32-3.62 (5H, m).30 3.70-3.92 (4H, m), 4.45 (2H, q, J=7.2Hz), 6.70 (1H, dd, J=6.0, 2.8Hz), 7.51
40 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz),
7.94-7.98 (3H, m), 8.35-8.37 (2H, m).IR (KBr) : 2932, 1715, 1667, 1595, 1541, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹.

45 実施例 7 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)-4-ビペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

50 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (1.08 g) を用い、エタノールの代わりにメタノール

5

140

を用いて無色結晶の表題化合物 (325 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m),
 2.72 (3H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.39-3.62 (5H, m), 3.65-3.92 (4H, m), 3.98
 (3H, s), 6.70 (1H, dd, J=6.0, 2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, dd,
 5 J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.33-8.36
 (2H, m).

15

IR (KBr) : 2926, 1725, 1669, 1597, 1543, 1497, 1456, 1420 cm⁻¹.

実施例 7 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル[1-(4-キノリニル)-4-ピペリ

ジニル]アミノ]-2-ピペラジノン

参考例 2 1 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩 (236 mg) に 4-クロロキノリン (164 mg)、4-ジメチルアミノピリシン (244 mg) およびキシレン (15 ml) を加え、15 時間加熱還流させた。反応液を濃縮して残渣に 10 % 炭酸ナトリウム水溶液を加え、
 15 ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラ
 フィー (酢酸エチル : メタノール = 15 : 1) にて精製し、ジイソプロピルエー
 テル-イソプロピルアルコールより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (46 mg)
 を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53-1.73 (2H, m), 1.70-1.92 (1H, m), 1.96-2.12 (1H, m),
 20 2.77 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.33-3.77 (7H, m), 3.79 (2H, d, J=4.8Hz),
 6.81 (1H, d, J=6.0Hz), 7.49-7.57 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz),
 40 7.70-7.83 (2H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.62
 (1H, d, J=6.0Hz).

IR (KBr) : 2928, 1669, 1580, 1507, 1456, 1418 cm⁻¹.

45

実施例 7 5

1-[[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、1-[[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチルアミノ]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (200 mg) より

55

5

141

無色結晶の表題化合物 (224 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.52 (3H, s),
 2.80-3.85 (11H, m), 5.95 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.17 (2H, brs),
 7.60 (1H, dd, J = 5.8, 7.2Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 7.92 (1H, dd,
 5 J = 8.8, 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.31 (1H,
 10 d, J = 1.8Hz), 8.62 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

15

実施例 7 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチルアミノ-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

20

10 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-メチル
 アミノピリジン塩酸塩 (223 mg) を用いて無色結晶の表題化合物 (300 mg) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.71 (3H, s),
 2.78 (2H, m), 2.87 (3H, d, J = 5.2Hz), 3.30-3.90 (9H, m), 4.66 (1H, brq,
 J = 5.2Hz), 5.64 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.07 (1H, dd, J = 6.4, 2.2Hz), 7.62 (1H, dd,
 15 J = 8.8, 1.8Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 7.90-8.00
 (3H, m), 8.35 (1H, s).

30

実施例 7 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-4-
ピペリジニル]メチルアミノ}-2-ピペラジノン

35

20 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-ジメチ
 ルアミノピリジン塩酸塩 (306 mg) を用いて無色固体の表題化合物 (130 mg) を得
 40 た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.71 (3H, s),
 2.80 (2H, m), 3.05 (6H, s), 3.30-3.85 (9H, m), 5.75 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.06
 45 25 (1H, dd, J = 6.2, 2.2Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8,
 1.8Hz), 7.88-8.00 (4H, m), 8.35 (1H, s).

45

実施例 7 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミ
ノ]-2-チオキソピペラジン

55

5

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に、五硫化リン (80 mg) を加え、100°Cで5時間攪拌させた。反応液の上澄み液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10% アンモニア含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、無色固体の表題化合物 (35 mg) を得た。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.36 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 6.73 (1H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.26 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

20

IR (KBr) : 1595, 1337, 1163 cm⁻¹.

実施例 7 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 4 3 (B法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) と酢酸の代わりにトリフルオロ酢酸 (5 ml) を用いて無色結晶の表題化合物 (37 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.30-3.95 (9H, m), 4.04 (1H, d, J=16.4Hz), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.27 (2H, d, J=6.6Hz), 8.37 (1H, s).

IR (KBr) : 1669, 1597, 1348, 1273, 1161 cm⁻¹.

40

実施例 8 0

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{(2-メトキシエチル)[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 4 3 (B法) と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (200 mg) と酢酸の代わりにメトキシ酢酸 (4 ml) を用いて無色結晶の表題化合物 (123 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.25-3.90 (11H, m), 3.91 (1H, d, J=17.0Hz), 6.58

55

5

(2H, d, J=6. 6Hz), 7. 62 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz), 7. 81 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz),
7. 90-8. 00 (3H, m), 8. 24 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 36 (1H, s).

10

IR (KBr) : 1663, 1595, 1348, 1165 cm⁻¹.

実施例 8 1

5 (3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ
リジニリデンアミノ]-2-ピロリドン

15

(3S)-1-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-2-ピロリドン

20

(1. 84 g) および 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン (560 mg) のエタノール (50 ml)
溶液を、モレキュラーシーブス 4A を充填したソックスレーを用いて脱水させなが

10 ら 15 時間還流させた。反応液を濃縮して酢酸エチルから結晶化させて無色結晶
の表題化合物 (650 mg)を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 17 (1H, m), 2. 38-2. 70 (5H, m), 3. 40-3. 80 (6H, m), 3. 95
(1H, dd, J=8. 4, 9. 4Hz), 6. 68 (2H, d, J=6. 6Hz), 7. 53 (1H, dd, J=1. 8, 8. 8Hz),
7. 80-8. 00 (4H, m), 8. 26 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 46 (1H, s).

30

15 実施例 8 2
(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ
リジニルアミノ]-2-ピロリドン

35

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ
リジニリデンアミノ]-2-ピロリドン (600 mg) をメタノール (40 ml) に溶解させ、
20 冰冷下酢酸 (761 mg) を加え、つづいて水素化シアノホウ素ナトリウム (300 mg)
を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶
液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー
40 (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 20 : 1) にて精製し、
酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (576 mg)を得た。

45

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 44 (2H, m), 1. 82 (2H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 58 (1H, m),
2. 89 (2H, m), 3. 17 (1H, m), 3. 37-3. 50 (2H, m), 3. 70-3. 85 (3H, m), 4. 41 (1H,
br), 6. 62 (2H, d, J=6. 6Hz), 7. 57 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 90-7. 96 (4H, m),
8. 24 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 46 (1H, s).

50

IR (KBr) : 1696, 1601, 1514, 1327, 1157 cm⁻¹.

55

5

144

実施例 8 3

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピロリドン

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ

リジニルアミノ]-2-ピロリドン(400 mg)に37%ホルムアルデヒド水溶液(11 ml)およびギ酸(5 ml)に溶解させて3時間還流させた。反応液を冷却後炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製し、ジクロロメタンより結晶化させて無色結晶の表題化合物(180 mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=7.8, 10.4Hz), 3.80 (2H, m), 6.61 (2H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (4H, m), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.46 (1H, s).

IR(KBr): 1703, 1599, 1514, 1325, 1159 cm⁻¹.

実施例 8 4

(3S)-3-[6-クロロナフタレン-2-スルホニル]メチルアミノ]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

(3S)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ

リジニルアミノ]-2-ピロリドン(150 mg)のDMF(11 ml)溶液にジメチルホルムアルデヒドジメチルアセタール(5 ml)を加えて100°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色固体の表題化合物(100 mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.50 (1H, t, J=5.2Hz), 4.90 (1H, t, J=9.0Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.85-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.51 (1H, s).

実施例 8 5

(3R)-3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ

5

145

リジニルアミノ]-2-ピロリドン

実施例 8 2 と同様に、(3S)体の代わりに(3R)体を用いて無色結晶の表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.58 (1H, m),
 5 2.89 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 4.41 (1H, br),
 10 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.90-7.96 (4H, m),
 15 8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.46 (1H, s).

IR (KBr) : 1682, 1599, 1514, 1329, 1159 cm⁻¹.

実施例 8 6

10 (3S)-3-(7-メトキシナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ビペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ビペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)のメタノール(10 ml)溶液に、4規定塩酸酢酸エチル溶液(10 ml)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた

15 残渣にジクロロメタン(20 ml)およびトリエチルアミン(700 mg)を加え、0℃で7-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロリド(150 mg)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色アモルファス状の表題化合物(123 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.52 (1H, m),
 40 2.89 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 3.94 (3H, s),
 45 4.40 (1H, br), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.24 (1H, d, J=2.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89
 25 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

IR (KBr) : 1696, 1599, 1510, 1325, 1256, 1217, 1159, 1127 cm⁻¹.

実施例 8 7

50 1-[1-(4-ピリジル)-4-ビペリジニルアミノ]-3-(4-ビニルベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピロリドン

5

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と4-ビニルベンゼンスルホニルクロリド(105 mg)を用いて無色アモルファス状の表題化合物(179 mg)を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.54 (1H, m),
5 2.91 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.44 (1H, br), 5.45 (1H, d, J=11.0Hz), 5.89 (1H, d, J=17.6Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz),
15 6.76 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

20

IR (KBr) : 1703, 1599, 1514, 1329, 1159 cm⁻¹.

10 実施例 8 8

(3S)-3-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

25

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と7-プロモ-2H-ベンゾピラン
15 -3-スルホニルクロリド(161 mg)を用いて無色アモルファス状の表題化合物(87 mg)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.57 (1H, m),
35 2.94 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 4.35 (1H, br), 5.06 (2H, t, J=1.5Hz), 6.65 (2H, d, J=6.6Hz),
20 6.98-7.15 (3H, m), 7.28 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr) : 1701, 1597, 1481, 1323, 1155, 1065 cm⁻¹.

40

実施例 8 9

(3S)-3-(7-クロロナフタレン-2-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

45

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ペペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と7-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(170 mg)を用いて無色結晶の表題化合物(88 mg)を得た。

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.58 (1H, m),
2.92 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.40 (1H,

55

5

147

br), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.83-8.02 (4H, m),
8.24 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

10

IR (KBr): 1701, 1597, 1540, 1319, 1157 cm⁻¹.

実施例 9 0

5 (3S)-3-(4-クロロスチレン-β(E)-スルホニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピ
ペリジニルアミノ]-2-ピロリドン

15

実施例 8 6 と同様に、(3S)-3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-1-[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピロリドン(220 mg)と4-クロロスチレン-β(E)-
スルホニルクロリド(150 mg)を用いて無色アモルファス状の表題化合物 (161 mg)

20

を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.60 (1H, m),
2.98 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.02 (1H, dd,
J=8.4, 9.8Hz), 4.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 6.91 (1H, d,
J=15.4Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.48 (1H, d,
J=15.4Hz), 8.24 (2H, d, J=6.6Hz).

30

IR (KBr): 1699, 1597, 1512, 1491, 1148 cm⁻¹.

実施例 9 1

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリ
ジニルアミノ]-2-ピペラジノン

35

20 実施例 6 3 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[メチル
(4-ピペリジニル)アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩の代わりに4-(6-クロロナフタ
レン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジニルアミノ)-2-ピペラジノン二塩酸塩(495
mg)を用いて無色結晶の表題化合物 (320 mg)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25-1.38 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.34 (3H, s),
2.64-2.78 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m),
3.63-3.69 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.97 (2H, d, J=4.8Hz), 6.34-6.40 (2H, m),
7.52 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.85 (1H, d, J
=1.8Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8Hz), 8.27 (1H, d, J=1.8Hz).
IR (KBr): 2930, 1655, 1599, 1540, 1495, 1453, 1425 cm⁻¹.

50

55

5

148

実施例 9 2

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (250 mg) より無色結晶の表題化合物 (277 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05-3.20 (3H, m), 3.44 (4H, s), 3.77 (2H, s), 3.94-4.01 (2H, m), 5.18 (2H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 1.4Hz), 8.06-8.13 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.28-8.32 (2H, m), 8.61 (1H, s), 13.50 (1H, brs).

IR (KBr) : 3400, 2930, 1694, 1642, 1541, 1495, 1430 cm⁻¹.

実施例 9 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 3 と同様の方法で、1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (510 mg) および 1-(3-ピリジル)-4-ピペリジン (260 mg) のトルエン (20 mL) 溶液を 7 時間還流させた。反応液を室温まで冷却して生じた結晶をろ取出して、無色結晶の表題化合物 (480 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (2H, t, J = 5.9Hz), 2.64 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.30 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.48-3.57 (4H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.11 (1H, t, J = 3.0 Hz), 8.30 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.0 Hz).

IR (KBr) : 1661, 1346, 1163 cm⁻¹.

実施例 9 4

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン

実施例 1 1 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピ

5

149

リジル)-4-ピペリジニリデンアミノ]-2-ピペラジノン (420 mg) を水素化シアノホウ素ナトリウム (53 mg) で還元して無色結晶の表題化合物 (330 mg) を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41-1.60 (2H, m), 1.73-1.98 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.99-3.15 (1H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 3.88 (2H, s), 5.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.13-7.15 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.07 (1H, t, J = 2.9 Hz), 8.27 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.6 Hz).

15

IR (KBr) : 1651, 1346, 1163, 729, 698 cm⁻¹.

20

実施例 9 5

10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン

25

実施例 3 8 の C 法および実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(3-ピリジル)-4-ピペリジニルアミノ]-2-ピペラジノン (280 mg) より無色結晶の表題化合物 (220 mg) を得た。

30

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05-1.24 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.68-2.92 (2H, m), 3.17-3.88 (9H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26-8.36 (3H, m), 8.62 (1H, m).

35

IR (KBr) : 1690, 1557, 1343, 1155 cm⁻¹.

20 実施例 9 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

40

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロ-2-メトキシメチルピリジン (0.27 g) を用いて無色結晶の表題化合物 (230 mg) を得た。

45

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.38-3.90 (9H, m), 3.47 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=6.1, 2.3Hz), 6.76 (1H, d, J =3.0Hz), 7.63 (1H, dd, J =9.0, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J =6.6, 2.0Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.20 (1H, d, J=5.8Hz), 8.36 (1H, m).

50

IR (KBr) : 1667, 1599, 1449, 1348, 1163, 1105, 731, 696, 584 cm⁻¹.

55

5

150

実施例 9 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン塩酸塩

10

実施例 3 9 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン (200 mg) より無色結晶の表題化合物 (175 mg) を得た。

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.15 (2H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.09-3.50 (7H, m), 3.72 (2H, br), 3.98-4.04 (5H, m), 4.52 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.11 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.19-8.23 (4H, m), 8.62 (1H, s).

20

IR (KBr) : 1644, 1541, 1456, 1346, 1319, 1161, 1136, 1105, 1078, 696, 667, 584 cm⁻¹.

25

実施例 9 8

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-エトキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

30

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-エトキシメチルピリジン (0.55 g) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物 (505 mg) を得た。

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.38 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.38-3.87 (9H, m), 3.62 (2H, q, J=7.0Hz), 4.51 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=6.0, 2.8Hz), 6.79 (1H, d, J=2.6Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.2Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=6.2Hz), 8.36 (1H, d, J=1.2Hz).

IR (KBr) : 1669, 1599, 1456, 1348, 1163, 696 cm⁻¹.

45

実施例 9 9

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ジメチルアミノメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

50

実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-ジメチルアミノメチルピリジン (530 mg) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物

55

5

151

(640 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.39 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.38-3.86 (13H, m), 6.48 (1H, dd, J=6.1, 2.7Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.8 and 2.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.7 and 8.7Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=5.8Hz), 8.36 (1H, d, J=1.2Hz).

10

IR (KBr) : 1667, 1597, 1456, 1348, 1163, 1003, 733, 696 cm⁻¹.

実施例 100

1-[1-(2-アセチルアミノメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ10 }-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 63 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 2-アセチルアミノメチル-4-クロロピリジン (185 mg) を用いて褐色粉末の表題化合物 (230 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (2H, m), 1.63 (1H, br), 1.86 (1H, br), 2.05 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, br), 3.38-3.77 (9H, m), 4.40 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.74 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.8, 9.2 Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.37 (1H, m).

IR (KBr) : 1665, 1599, 1348, 1163, 698, 667, 586 cm⁻¹.

実施例 101

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチ20 ル)-4-ピリジル]-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

実施例 63 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに 4-クロロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ピリジン (257 mg) を用いて褐色アモルファス状物の表題化合物 (220 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.96 (4H, m), 1.50 (6H, s), 2.72 (3H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 3.37-3.84 (9H, m), 5.18 (1H, br), 6.51 (1H, dd, J = 2.4 and 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz)

IR (KBr) : 1667, 1599, 1493, 1456, 1348, 1319, 1163, 1136, 1078, 993, 964,

25

30

35

40

50

55

5

152

729, 696, 667, 584 cm⁻¹.

実施例 102

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-ヒドロキシメチル-6-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}-2-ピペラジノン

5 実施例 6 3 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに4-クロロ-2-ヒドロ
10 キシメチル-6-メチルピリジン(236 mg)を用いて褐色粉末の表題化合物(240 mg)
15 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.33 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.43 (3H,
20 s), 2.71 (3H, s), 2.71-2.87 (2H, m), 3.37-3.85 (10H, m), 4.59 (2H, s), 6.39
10 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz),
7.93-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, s).

IR (KBr) : 1667, 1601, 1456, 1348, 1163, 1078, 731, 698 cm⁻¹.

実施例 103

1-{[1-(2-カルバモイルメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル] (メチル) アミノ}

} -4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

30 実施例 6 3 及び実施例 3 9 と同様の方法で、4-クロロ-2-ピコリンの代わりに2-
(4-クロロ-2-ピリジニル)アセタミド(188 mg)を用いて褐色粉末の表題化合物
(105 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.55 (3H, s),

20 3.11-4.05 (13H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, s),
7.74-7.79 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12-8.33 (4H, m), 8.62 (1H, s).

IR (KBr) : 1645, 1541, 1346, 1161, 698, 584 cm⁻¹.

実施例 104

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-ヒドロキシメチル-4-

ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート
二塩酸塩

45 実施例 5 3 と同様の方法で、1-(tert-ブチル)3-メチル5-オキソ-4-[[1-(4-ピ
リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1,3-ピペラジンカルボキシレートの代わ
りに1-(tert-ブチル)3-メチル4-[[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-

5

153

ピペリジニル]アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (0.15 g)

を用いて、無色結晶性粉末の表題化合物 (0.13 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.17-1.23 (2H, m), 1.78 (2H, m), 3.11-3.33 (4H, m), 3.55-3.64 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.93-4.00 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.61 (1H, s).

IR (KBr) : 1748, 1669, 1645, 1539, 1348, 1240, 1163, 1130, 1078 cm⁻¹.

実施例 105

10 メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル] (メチル)アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

20 実施例 54 と同様の方法で、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシ

25 レート二塩酸塩の代わりにメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート (0.19 g) を用いて無色非晶性粉末の表題化合物 (0.12 g) を得た。

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14-1.30 (2H, m), 1.77-1.99 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.97-3.24 (4H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.89-4.17 (4H, m), 4.30 (1H, s), 4.57 (2H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60 (1H, s).

35 IR (KBr) : 1748, 1669, 1645, 1539, 1454, 1404, 1348, 1331, 1240, 1217, 1184, 1161, 1080, 964, 748, 592 cm⁻¹.

実施例 106

(+)-メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

40 実施例 54 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-

5

(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相 : ヘキサン/エタノール = 2 / 8、流速 : 70 ml/min、保持時間 : 19.42分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(+)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (> 99.9% ee) を得た。

15

実施例 107

(-) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

20

10 実施例 5.4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相 : ヘキサン/エタノール = 2 / 8、流速 : 70 ml/min、保持時間 : 25.90分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(-)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (99.4% ee) を得た。

25

実施例 108

(+) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

30 15 実施例 5.3 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相 : ヘキサン/エタノール = 1 / 9、流速 : 100 ml/min、保持時間 : 27.95分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(+)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (> 99.9% ee) を得た。

35

実施例 108

(+) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

40

20 実施例 5.3 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移動相 : ヘキサン/エタノール = 1 / 9、流速 : 100 ml/min、保持時間 : 27.95分) し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸エチルを加え、濃縮、乾燥させて(+)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (> 99.9% ee) を得た。

45

実施例 109

(-) -メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-[[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

55

5

155

実施例 5 3 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-1-
 [[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジンカルボキシレート二
 塩酸塩をキラルカラム (CHIRALPAK AD 50mmID x 500mmL) を用いて光学分割 (移
 動相: ヘキサン/エタノール = 1 / 9、流速: 100 ml/min、保持時間: 69.39分)

10

5 し、目的画分を濃縮した。本品を少量のメタノールに溶解させ、4規定塩酸/酢酸
 エチルを加え、濃縮、乾燥させて(一)旋光性を有する淡黄色粉末の表題化合物 (>
 15 99.9% ee)を得た。

実施例 1 1 0

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ
 20 10 ジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸

実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-
 25 ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレ
 ート塩酸塩 (0.3 g)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) 及びメタノール (6.0
 ml) の混合物を 40°C にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸に
 15 より pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 1 規定塩酸
 含有 30% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.28 g)
 30 得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18-1.50 (2H, m), 1.68-1.88 (1H, m), 1.90-2.12 (1H, m),
 35 2.57 and 2.95 (total 3H, s for each), 2.86-3.36 (3H, m), 3.40-3.64 (2H, m),
 20 3.96-4.30 (5H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz),
 7.85 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

25

実施例 1 1 1

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-(ヒドロキシメチル)-1-[メチル[1-(4-
 40 ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 塩酸塩

45

25 実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-
 ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレ
 ート塩酸塩 (0.3 g) のメタノール溶液 (20 ml) に、0°C 攪拌下、水素化ホウ素リチ
 50 ウム (1.14 g) を 3 回に分けて加えた。反応終了後、系内を 10% 塩酸/メタノー
 ル溶液にて pH4 に調整し、減圧下に濃縮した。残渣を塩化メチレン及び飽和重曹

55

5

156

水にて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム（水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液）にて精製し、無色粉末の表題化合物（0.12 g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.50 (2H, m), 1.66-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m),
 5 2.63 and 2.86 (total 3H, s for each), 2.94-3.26 (3H, m), 3.28-4.36 (9H, m),
 10 7.00-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 2.0,
 15 8.8 Hz), 7.98-8.20 (5H, m), 8.49 (1H, s).

実施例 1 1 2

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ20 ジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 塩酸塩

実施例 5 4 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩（0.3 g）及び 13%アンモニア/メタノール溶液（3.5 ml）を封管中 90℃にて 2 日間加熱した。反応系を冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム（水 → 1%1 規定塩酸含有 30%アセトニトリル水溶液）にて精製し、無色粉末の表題化合物（0.11 g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18-1.54 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m),
 2.54 and 2.88 (total 3H, s for each), 2.98-3.26 (2H, m), 3.36-4.34 (8H, m),
 25 7.08 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J
 15 = 1.8, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.48 (1H, s).

実施例 1 1 3

6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリ
ジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩

トリフェニルホスフィン（0.49 g）、フタルイミド（0.29 g）及び塩化メチレン

45 25 (15 ml) の混合物に、0°C 搅拌下、アゾジカルボン酸ジエチル（0.29 ml）を加え、10 分間搅拌した。本溶液に、0°C 搅拌下、実施例 1 1 1 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-(ヒドロキシメチル)-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 塩酸塩（0.27 g）の塩化メチレン溶液（10 ml）を加え、室温にて 1 時間搅拌した。反応液を飽和重曹水にて洗浄、乾燥させ、

5

157

減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=10:1）にて精製し、淡黄色粉末の
 10 2-[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ビ
 ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]メチル]-1H-イソインドール-
 5 1,3(2H)-ジオン (0.28 g)を得た。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.10 (4H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.10-4.40 (10H, m),
 6.59 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.70-8.02 (8H, m),
 8.23 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.34 (1H, s).

20

ついで、本品、ヒドラジン-水和物 (0.072 ml) 及びエタノール (8.4 ml) の混
 10 合物を3時間加熱還流させた。反応液を冷却後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧下
 に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：1
 25 0%アンモニア水含有メタノール=10:1）にて精製し、4規定塩酸/酢酸エチ
 ルにより塩酸塩とすることにより、淡黄色粉末の表題化合物 (0.17 g)を得た。
 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.70-1.95 (1H, m), 2.00-2.30 (1H, m),
 15 2.70 and 2.93 (total 3H, s for each), 2.80-4.40 (12H, m), 7.04-7.22 (2H, m),
 30 7.68 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.00-8.24
 (5H, m), 8.53 (1H, s).

実施例 1 1 4

35

N-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ビ

20 ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]メチル]アセタミド 塩酸塩

実施例 1 1 3 で得た 6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-
 40 1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩
 (0.14 g)、トリエチルアミン (0.16 ml) 及び塩化メチレン (3 ml) の混合物に室
 温攪拌下、無水酢酸 (0.043 ml) を加え、24時間攪拌した。反応液を減圧下に濃
 縮し、残渣を CHP-20 カラム (水 → 1%1規定塩酸含有 30%アセトニトリル水
 溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.12 g)を得た。

45

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.58 (2H, m), 1.58-2.27 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.65
 50 and 2.90 (total 3H, s for each), 2.90-4.40 (12H, m), 6.96-7.22 (2H, br), 7.66
 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.98-8.22 (5H, m), 8.50 (1H, s).

55

5

158

実施例 1 1 5

N-[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]メチル](トリフルオロ)メタンスルホニアミド 塩酸塩

- 5 実施例 1 1 3 で得た 6-(アミノメチル)-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩 (0.11 g)、2, 6-ルチジン(0.19 ml)、4-ジメチルアミノピリジン(5 mg) 及び塩化メチレン(6 ml) の混合物に-30°C 搅拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.10 ml) を加え、1 時間搅拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン: 10 % アンモニア水含有メタノール = 10 : 1) にて精製し、淡黄色粉末の表題化合物(40 mg)を得た。
- 10 15 20 25 30 35 40 45 50

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.16-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (1H, m), 1.95-2.22 (1H, m), 2.63 and 2.87 (total 3H, s for each), 3.00-4.40 (12H, m), 6.98-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.96-8.20 (5H, m), 8.51 (1H, s).

実施例 1 1 6

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-(4-モルホリニルカルボニル)-2-ピペラジノン 塩酸塩

- 20 実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸(0.22 g)、モルホリン(0.048 g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-1-水和物(0.085 g)及びDMF(4.4 ml)の混合物にWSC(0.12 g)を加え、室温で18時間搅拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレンにて分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をCHP-20カラム(水 → 1%1規定塩酸含有30%アセトニトリル水溶液)にて精製し、無色粉末の表題化合物(0.13 g)を得た。
- 25 30 35 40 45 50

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.72-2.13 (2H, m), 2.62 and 2.85 (total 3H, s for each), 2.98-4.30 (17H, m), 4.67 (1H, brs), 7.09 (2H, d, J = 7.6

5

Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.78-7.90 (1H, m), 7.98-8.18 (5H, m),
8.47 (1H, s).

10

実施例 1 1 7

5 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン塩酸塩

15

実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸(0.20 g)
20 及び 4-ヒドロキシピペリジン(0.051 g)を用い、実施例 1 1 6 と同様の方法により、
25 黄色粉末の表題化合物(0.13 g)を得た。

10

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-2.15 (8H, m), 2.62 and 2.85 (total 3H, s for each),
2.95-4.30 (14H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 6.98-7.20 (2H, m), 7.58-7.72 (1H, m),
7.74-7.92 (1H, m), 7.94-8.22 (5H, m), 8.46 (1H, s).

25

実施例 1 1 8

30 15 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 2 塩酸塩

35

実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸(0.18 g)
40 20 及び 1-メチルピペリジン(0.049 ml)を用い、実施例 1 1 6 と同様の方法により、
45 黄色粉末の表題化合物(0.15 g)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18-1.66 (2H, m), 1.74-2.14 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.97
(3H, s), 2.80-5.00 (18H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.8,
8.8 Hz), 7.78-7.96 (1H, br), 8.00-8.22 (5H, m), 8.42-8.58 (1H, m).

25

実施例 1 1 9

45 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 二塩酸塩

50 実施例 1 1 0 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

55

5

160

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸(0.18 g)及びN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.035 ml)を用い、実施例116と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物(0.17 g)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.20-1.62(2H, m), 1.70-2.14(2H, m), 2.89(3H, s), 2.99(3H, s), 3.00(3H, s), 2.74-4.40(14H, m), 7.08(2H, d, J = 7.0 Hz), 7.66(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.22(5H, m), 8.51(1H, s).

実施例120

エチル2-[[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]アセテート

実施例110で得た4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸(0.18 g)、

グリシンエチルステル塩酸塩(0.062 g)、トリエチルアミン(0.12 ml)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-1-水和物(0.068 g)及びDMF(4.4 ml)の混合物にWSC(0.096 g)を加え、室温で18時間搅拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレンにて分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をCHP-20カラム(水 → 1%1規定塩酸含有30%アセトニトリル水溶液)にて精製し、無色粉末の表題化合物(0.13 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.29(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.00-1.44(2H, m), 1.46-1.78(1H, m), 1.80-2.06(1H, m), 2.58-2.92(5H, m), 3.24-3.90(6H, m), 3.92-4.08(3H, m), 4.10-4.28(3H, m), 6.58(2H, d, J = 6.4 Hz), 7.54-7.84(1H, m), 7.61(1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.78(1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.86-8.00(3H, m), 8.23(2H, d, J = 6.4 Hz), 8.35(1H, s).

実施例121

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-(エチルスルファニル)エチル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 塩酸塩

実施例110で得た4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

5

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.18 g) 及び2-(エチルチオ)エチルアミン塩酸塩 (0.065 g) を用い、実施例120と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物 (0.16 g)を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96-1.36 (5H, m), 1.64-2.02 (2H, m), 2.76 (3H, s),
 5 2.35-4.30 (16H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz),
 15 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.34 (5H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 8.57 (1H, s).

実施例122

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-(4-チオモルホリニルカルボニル)-2-ピペラジノン 塩酸塩

20 実施例110で得た4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.15 g) 及びチオモルホリン (0.041 ml) を用い、実施例116と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.07 g)を得た。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.70-2.12 (2H, m), 2.43-4.40 (21H, m),
 15 6.98-7.18 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96-8.20
 30 (5H, m), 8.47 (1H, s).

実施例123

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-[(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)カルボニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-2-ピペラジノン 塩酸塩

35 実施例110で得た4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.15 g) 及びチオモルホリン 1,1-ジオキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.101 g) を用い、実施例120と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.06 g)を得た。

40 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.40 (2H, m), 1.70-2.02 (2H, m), 2.74 and 2.86
 25 (total 3H, s for each), 2.80-4.40 (18H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.75
 50 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.10-8.36 (5H,
 m), 8.60 (1H, s).

実施例124

5

162

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-[(1-オキシド-4-チオモルホリニル)カルボニル]-2-ピペラジノン 塩酸塩

10

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

15

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.17 g) 及びチオモルホリン 1-オキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.107 g) を用い、実施例 120 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.10 g) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-1.45 (2H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 2.20-4.80 (21H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.68-7.82 (1H, m), 7.82-7.94 (1H, m), 8.10-8.38

10 (5H, m), 8.59 (1H, s).

実施例 125

25

2-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]酢酸

30

実施例 120 で得たエチル 2-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]アセテート (0.18 g)、1 規定水酸化ナトリウム (0.56 ml) 及びメタノール (4.0 ml) の混合液を 40°C にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.11 g) を得た。

35

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.20-1.62 (2H, m), 1.68-1.90 (1H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.55 and 2.83 (total 3H, s for each), 2.98-4.40 (12H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.98-8.18 (5H, m), 8.49 (1H, s).

40

実施例 126

50

1-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸

実施例 110 で得た 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピ

55

5

リジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸 (0.18 g)、エチルイソニペコチネット (0.068 ml)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物 (0.068 g) 及び DMF (4.4 ml) の混合物に WSC (0.096 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和重曹水及び塩化メチレンにて分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下に濃縮した。

10

残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% I 規定塩酸含有 30% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末のエチル 1-[[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジニル]カルボニル]-4-ピペラジンカルボキシレートを得た。次いで、本品、1 規定水酸

15

化ナトリウム (1.14 ml) 及びメタノール (4.0 ml) の混合液を 40°C にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.07 g) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-2.00 (8H, m), 2.25-4.60 (18H, m), 6.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.50-8.62 (1H, br).

25

実施例 127

30

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)

)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート 二塩酸塩
1 - (tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]

35

アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (3.5 g) のトルエン溶液 (17.5 ml) にトリフルオロ酢酸 (17.5 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣、トリエチルアミン (10.9 ml) 及びジクロロメタン (35 ml)

40

の混合物に、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.45 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、飽和重曹水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 10 : 1) にて精製し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液により塩酸塩とし、淡黄色粉末の表題化合物 (2.18 g) を得た。

45

50

55

5

164

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 1.06-1.38 (2H, m), 1.66-1.92 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.96-3.74 (8H, m), 3.86-4.10 (4H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 6.94-7.08 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.59 (1H, s).

5 実施例 128

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート 塩酸塩

実施例 127 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メ

10 チル-4-ピリジニル)-4-ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート 二塩酸塩(1.94 g)を塩化メチレン(20 ml)及び飽和重曹水(20 ml)に溶解させ、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下に濃縮して、メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレートを得た。

15 本品を37%ホルムアルデヒド水溶液(25.2 ml)および辛酸(12.8 ml)に溶解させて2時間還流させた。反応液を冷却後、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣をCHP-20カラム(水 → 1%1規定塩酸含有30%アセトニトリル水溶液)にて精製し、4規定塩酸酢酸エチル溶液(0.15 ml)により塩酸塩とし、無色非晶性粉末の表題化合物(1.67 g)を得た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.10-1.50 (2H, m), 1.65-1.90 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.58 and 2.93 (total 3H, s for each), 2.85-4.50 (10H, m), 3.74 (3H, s), 6.86-7.00 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02-8.18 (3H, m), 8.48 (1H, s).

45 実施例 129

25 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸

実施例 128 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキシレート 塩酸塩(0.22 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.4 ml)及び

5

メタノール (4.0 ml) の混合物を 40°C にて 30 分攪拌した。反応液を冷却後、系内を 1 規定塩酸により pH5 とし、減圧下に濃縮した。残渣を CHP-20 カラム (水 → 10 1% 濃アンモニア水含有 25% アセトニトリル水溶液) にて精製し、無色粉末の表題化合物 (0.17 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.15-1.60 (2H, m), 1.65-2.10 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.85-4.40 (10H, m), 6.88-7.04 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.88-8.00 (1H, m), 8.04-8.20 (3H, m), 8.48 (1H, s).

20 実施例 130

25 10 メチル 1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジンカルボキシレート
1-(tert-ブチル) 3-メチル 4-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-5-オキソ-1,3-ピペラジンジカルボキシレート (0.59 g) 及び 4-ビニルベンゼンスルホニルクロライドを用い、実施例 127 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物 (0.25 g) を得た。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.54 (2H, m), 1.64-2.00 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.72-3.02 (2H, m), 3.04-3.30 (2H, m), 3.55 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.78 (3H, s), 3.64-4.34 (5H, m), 4.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.49 (1H, d, J = 10.8 Hz), 35 5.92 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.40-6.58 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J = 10.8, 17.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 6.0 Hz).

40 実施例 131

45 メチル 1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジンカルボキシレート

50 25 実施例 130 で得たメチル 1-[[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]-2-ピペラジンカルボキシレート (0.19 g) を用い、実施例 128 と同様の方法により、無色結晶の表題化合物 (0.55 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.46 (2H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.83-2.01 (1H, m),

5

166

2.43 (3H, s), 2.62 and 2.95 (total 3H, s for each), 2.67-2.90 (2H, m), 3.19
 (1H, dd, J = 3.6, 12.4 Hz), 3.36-3.65 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 16.4 Hz),
 3.78 (3H, s), 3.67-3.90 (3H, m), 3.97 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.05-4.20 (1H,
 m), 5.50 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.93 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.40-6.58 (2H, m),
 6.78 (1H, dd, J = 10.8, 17.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J
 = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz).

10

15

実施例 132

4-[¹(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボキサミド 塩酸塩

20

10 実施例 128 で得たメチル 4-[¹(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル
 [1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジン
 カルボキシレート 塩酸塩 (0.19 g) を用い、実施例 112 と同様の方法により、
 25 無色粉末の表題化合物 (0.075 g) を得た。

25

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s),
 30 2.30-4.10 (13H, m), 6.46-6.66 (2H, m), 7.24-7.38 (1H, m), 7.48-7.68 (1H, m),
 7.77 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.80-7.92 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 6.0 Hz),
 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24-8.36 (2H, m), 8.57 (1H, s).

30

実施例 133

4-[¹(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-[¹(1-オキシド-4-チオモルホリニル)カルボニル]-2-ピペラジノン 塩酸塩

35

20 実施例 129 で得た 4-[¹(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン
 酸 (0.25 g) 及びチオモルホリン 1-オキシド トリフルオロ酢酸塩 (0.132 g) を
 45 用い、実施例 120 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物 (0.15 g) を得た。

40

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95-1.43 (2H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s),
 30 2.25-4.80 (21H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.68-7.82 (1H, m), 7.82-7.96 (1H, m),
 8.02-8.14 (1H, m), 8.14-8.36 (3H, m), 8.58 (1H, s).

50

実施例 134

55

5

167

1-{メチル[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン

10 1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン(180 mg)に3.7%ホルムアルデヒド水溶液(11 ml)およびギ

5 酸(5 ml)に溶解させて2時間還流させた。反応液を冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物(139 mg, 75%)を得た。

20 1H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36(2H, m), 1.70(1H, m), 1.90(1H, m), 2.73(3H, s),
2.84(2H, m), 3.20-3.90(9H, m), 5.49(1H, d, J=11.0Hz), 5.92(1H, d,
J=17.6Hz), 6.62(2H, d, J=6.6Hz), 6.78(1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.59(2H,
d, J=8.2Hz), 7.76(2H, d, J=8.2Hz), 8.24(2H, d, J=6.6Hz).
IR(KBr): 1669, 1593, 1507, 1350, 1167 cm⁻¹.

25 15 実施例1 3 5

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

30 参考例4 6で得られたメチル 1-アミノ-4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート(500 mg)及び1-(4-ピリジニル)-4-ピペリジ

35 20 ノン(240 mg)のエタノール(25 ml)溶液を終夜加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をメタノール(10 ml)に溶解し、冰冷下に酢酸(0.60 g)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム(120 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン(100 ml)と飽和重曹水(100 ml)により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:1)にて精製して無色結晶の表題化合物(200 mg)を得た。

40 50 1H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(2H, m), 1.73(2H, m), 2.65-3.20(5H, m), 3.48(1H,
d, J=16.0Hz), 3.70(3H, s), 3.60-4.00(3H, m), 4.16(1H, d, J=16.0Hz), 4.83

5

(1H, d, J=4.8Hz), 6.60 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79
(1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.36 (1H, s).

10

実施例 136

メチル 4-[（6-クロロ-2-ナフチル）スルホニル]-1-[メチル[1-(4-ピリジニル)-4-

5 ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

15

メチル 4-[（6-クロロ-2-ナフチル）スルホニル]-1-[1-(4-ピリジニル)-4-ピペリ
ジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート(100 mg)を用いて、実施例 1
34と同様の方法にて無色固体の表題化合物(80 mg)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.53-2.90 (4H, m), 2.84 (3H,
10 s), 3.09 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.40-4.05 (5H, m), 6.58 (2H, d, J=6.6Hz),
7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m),
8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

25

実施例 137

メチル 1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-4-

15 (4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジンアセテート

30

参考例 48で得られたメチル 1-アミノ-6-オキソ-4-(4-ビニルベンゼンスルホニ
ル)-2-ピペラジンアセテート(1.06 g)と1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジ
ノン(0.57 g)を用いて、実施例 135と同様の方法にて無色固体の表題化合物(264
mg)を得た。

35

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.75-3.10 (5H,
m), 3.20 (1H, m), 3.43 (1H, d, J=16.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.70-4.20 (5H, m),
4.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.50 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.6Hz), 6.54
(1H, d, J=2.6Hz), 6.60 (1H, dd, J=6.6, 2.6Hz), 6.81 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz),
7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=6.6Hz).

40

45 25 IR(KBr) : 1732, 1645, 1599, 1539, 1354, 1169 cm⁻¹

実施例 138

メチル 4-[（6-クロロ-2-ナフチル）スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)

50)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

参考例 46で得られたメチル 1-アミノ-4-[（6-クロロ-2-ナフチル）スルホニル]-

55

5

169

6-オキソ-2-ピペラジンアセテート (1.03 g), 1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジノン(0.48 g)及び酢酸 (0.15 g)をエタノール (25 ml)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン (100 ml)と飽和重曹水 (100 ml)により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をメタノール (10 ml)に溶解し、氷冷下に酢酸 (0.60 g)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0.24 g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタン (100 ml)と飽和重曹水 (100 ml)により分液した。有機層を水及び食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10 % アンモニア水含有メタノール = 15 : 1) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (0.64 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.69-3.20 (6H, m), 3.48 (1H, d, J=16.0Hz), 3.78 (3H, s), 3.78-4.20 (5H, m), 4.82 (1H, d, J=4.8Hz), 6.43-6.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.13 (1H, d, J=5.8Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr) : 2924, 1732, 1659, 1599, 1541, 1494, 1454, 1416 cm⁻¹

実施例 139

メチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[メチル[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート

実施例 138 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセテート (0.30 g)を37 % ホルムアルデヒド水溶液 (6.5 ml)及びギ酸 (3.0 ml)に溶解させて15時間還流させた。反応液を冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得られた残渣をエタノールから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (95 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.40 (2H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.60-2.83 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.02-3.20 (1H, m), 3.44-4.04 (10H, m), 6.41-6.52 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.79 (1H, dd, J

5

170

=8.8, 1.8Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.35 (1H, s).

IR(KBr) : 2953, 1732, 1667, 1599, 1543, 1494, 1456, 1410 cm⁻¹

10

実施例 14 0

4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペ

リジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセトアミド

15

実施例 13 8 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセトエト (100 mg) 及び 13% アンモニア/エタノール溶液 (6.0 ml) を封管中 90°C にて 6 時間加熱した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 10 % アンモニア水含有メタノール = 15 : 1) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (12 mg) を得た。

20

1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.57 (2H, m), 1.65-1.82 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.63-3.20 (6H, m), 3.40 (1H, d, J=16.2Hz), 3.71-3.82 (2H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.26 (1H, d, J=16.2Hz), 4.89 (1H, d, J=5.2Hz), 5.51 (1H, brs), 5.88 (1H, brs), 6.42-6.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.34 (1H, s).

IR(KBr) : 3281, 3196, 2924, 1667, 1651, 1601, 1539, 1495, 1454, 1416 cm⁻¹

25

実施例 14 1

20 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸

30

実施例 13 8 で得たメチル 4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-1-[1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-6-オキソ-2-ピペラジンアセトエト (1.17 g), 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml), メタノール (20 ml) 及び

35

25 1,4-ジオキサン (10 ml) の混合物を 40°C にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、1 規定塩酸により中和し、減圧下に濃縮した。残渣に飽和食塩水を加え、10 % メタノール含有ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得られた残渣をエタノールと酢酸エチルの混液から結晶化させて無色結晶の表題化合物 (1.01 g) を得た。

55

5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.09-1.35 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.50-2.79 (4H, m), 3.00-4.10 (8H, m), 5.54 (1H, brs), 7.01-7.04 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.09 (1H, d, J=6.8Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.29-8.33 (1H, m), 8.61 (1H, s), 13.00-13.40 (1H, br).

10

IR(KBr) : 3275, 3086, 2930, 1717, 1644, 1634, 1531, 1493, 1454, 1420, 1404
cm⁻¹

15

実施例 142

20

{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル] [1-(4-ビリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセトニトリル

25

参考例 1 1 で得られた1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル]アミノ)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(5.23 g), ヨードアセトニトリル(10.00 g), 炭酸カリウム(1.66 g)及び1-メチル-2-ピロリジノン(100 ml)の混合液を窒素雰囲気下80℃で15時間攪拌し、冷却した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)で抽出し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル] [4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセトニトリル(0.80 g)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18-1.38 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.77 (2H, m), 2.61-2.74 (2H, m), 3.50-3.74 (5H, m), 3.78 (1H, d, J=16.0Hz), 3.99-4.14 (3H, m), 4.28 (1H, d, J=16.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, s).

45

IR(KBr) : 2980, 2260, 1676, 1630, 1480, 1455, 1420 cm⁻¹

50

得られた{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジニル] [4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセトニトリル(765 mg)にメタノール(10 ml)、4規定塩酸酢酸エチル溶液(3 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、4-プロモピリジン塩酸塩(529 mg),

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

172

N-エチルジソプロピルアミン(1.05 g)及びエタノール(20 ml)を加え、アルゴン雰囲気2日間加熱還流させた。反応液を濃縮して残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出して乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=1.5:1)にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物(62 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33-1.48 (2H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.70-2.88 (2H, s), 3.54-3.92 (8H, m), 4.12 (1H, d, J=16.0Hz), 4.31 (1H, d, J=16.0Hz), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94-7.99 (3H, m), 8.29 (2H, d, J=6.6Hz), 8.37 (1H, s).

IR(KBr) : 2940, 1669, 1595, 1508, 1454, 1416 cm⁻¹

実施例143

メチル{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

15 実施例38(B法)と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(1.04 g)を用いて無色結晶の表題化合物(1.05 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.50 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.68-2.84 (2H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 3.50-4.12 (13H, m), 6.42-6.48 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.93-7.98 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=5.8Hz), 8.36 (1H, s).

IR(KBr) : 2953, 2922, 2851, 1748, 1667, 1599, 1543, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹

実施例144

tert-ブチル{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート

25 実施例3で得られた1-アミノ-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン(544 mg), ヨード酢酸tert-ブチル(2.14 g), 炭酸カリウム(166 mg)および1-メチル-2-ピロリドン(10 ml)の混合液をアルゴン雰囲気下、80°Cで60時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ア

55

5

173

セトン=2：1)にて精製して無色結晶のtert-ブチル{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート(294 mg)を得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 3.40-3.45(2H, m), 3.46(2H, d, J=5.8Hz), 3.65-3.71(2H, m), 3.82(2H, s), 5.34(1H, t, J=5.8Hz), 7.61(1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.79(1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.94(1H, d, J=1.8Hz), 8.35(1H, s).

15

IR(KBr): 2978, 1732, 1661, 1495, 1456, 1424 cm⁻¹.

20

得られたtert-ブチル{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]アミノ}アセテート(250 mg)及び1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジノン(209 mg)の酢酸(6 ml)溶液に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(233 mg)を少量づつ加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出して乾燥後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=17:1)にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物(155 mg)

25

15を得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26-1.47(2H, m), 1.37(9H, s), 1.55-1.68(1H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.44(3H, s), 2.66-2.82(2H, m), 3.08-3.22(1H, m), 3.47-3.99(10H, m), 6.43(1H, dd, J=5.8, 2.2Hz), 6.48(1H, d, J=2.2Hz), 7.61(1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80(1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.92-7.97(3H, m), 8.15(1H, d, J=5.8Hz), 8.35(1H, s).

35

IR(KBr): 2932, 1740, 1667, 1599, 1543, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹

40

実施例145

{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸

45

25 実施例144で得られたtert-ブチル{[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセテート(135 mg)とトルエン(1 ml)の混合物にトリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をCHP-20カラム(水 → 1%濃アンモニア水含有25%アセトニトリル水溶液)にて精製し、無色

55

5

174

粉末の表題化合物 (75 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.90-1.15 (2H, m), 1.20-1.35 (1H, m), 1.60-1.85 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.50-2.72 (2H, m), 3.17-3.94 (11H, m), 6.48 (1H, dd, J=6.0, 2.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 7.92 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.21 (1H, d, J=9.0Hz), 8.28-8.32 (2H, m), 8.62 (1H, s).

IR(KBr) : 3061, 2928, 1645, 1599, 1539, 1495, 1454, 1418 cm⁻¹

製剤例 1

10 本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するFXa阻害剤（例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など）は、
例えは次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例6で得られた化合物 40mg

15 (2) ラクトース 70mg

(3) 微結晶セルロース 9mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1mg

1カプセル 120mg

35 (1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ

20 に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 実施例6で得られた化合物 40mg

(2) ラクトース 58mg

(3) コーンスター^チ 18mg

45 (3) 微結晶セルロース 3.5mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5mg

1錠 120mg

50 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、

顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

5

175

製剤例 2

日局注射用蒸留水50m lに実施例9で得られた化合物50m gを溶解した後、
10 日局注射用蒸留水を加えて100m lとした。この溶液を滅菌条件下でろ過し、
次にこの溶液1m lずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾
燥して密閉した。

15

実験例 1

(1) ヒト活性化血液凝固第X因子(F X a)・阻害作用

実験方法：キュベットに0.145M食塩及び2mM塩化カルシウム含有0.0
20 5Mトリス塩酸緩衝液(pH8.3)225μl、試料(試験化合物をジメチルス
ルフォキシドに溶解)5μl及びヒトFXa(0.3unit/m1)10μlを
25 加えて37℃で10分間反応させた後、基質(3mM, S-2765)10μl
を添加して37℃で10分間反応させた。次いで、50%酢酸水25μlを加え
て反応を停止させた後、分光光度計により405nmの吸光度の変化を測定し、
30 FXa作用を50%阻害する濃度(IC₅₀)を求めた。

(2) In vitro 凝固時間測定法

(2-1) 外因系凝固時間(PT)測定法：

PT-テストワコー(和光純薬)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact,
35 DIAGNOSTICA STAGO)により測定した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP、積水化
20 学工業)97μlに薬物3μlを添加し、37℃で4分間予備加温した。上記血漿50
μlに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100μl添加した後、
40 凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して使
用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時
間をもとに算出した。

(2-2) 内因系凝固時間(APTT)測定法：

STA-APTT-LT(DIAGNOSTICA STAGO)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA
compact, DIAGNOSTICA STAGO)により測定した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP,
50 積水化学工業)97μlに薬物3μlを添加した。血漿50μlに対し活性部分トロ
ンボプラスチン溶液を50μl添加し、37℃で4分間予備加温した。20mmol/lの

55

5

176

CaCl₂溶液 50 μl を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物は DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

10

(2 - 3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法 :

- 5 自動血液凝固時間測定装置 (Biomatic B10, Sarstedt) を用いて測定した。ヒト血漿由来トロンビン (Sigma) を蒸留水にて 2.3 NIH units/ml となるように溶解した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97 μl に薬物 3 μl を添加し、37°Cで 3 分間予備加温した。上記血漿 100 μl に対し、トロンビン溶液 200 μl 添加し、凝固までの時間を測定した。薬物は、DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。
- 15
- 20
- 25

(3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

(3 - 1) 静脈内投与 :

- 雄性 ICR マウス (25 - 35g, Slc) を使用した。ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を 5 ml/kg の容量で単回投与した。投与 5 分後に、腹部大動脈より 3.8% クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10 容にて 0.8 ml 採血し、3000rpm で 15 分間遠心し血漿を得た。上記血漿 50 μl に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100 μl 添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間は PT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比 (%) で示した。

(3 - 2) 経口投与 :

- 雄性 ICR マウス (25 - 35g, Slc) を使用した。12 時間以上絶食したマウスに薬物を 5 ml/kg の容量にて強制経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール (50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。その他は、上記静脈内投与の実験と同様に行った。

35

40

45

50

55

5

177

(4) In vivo 抗血栓作用測定法

(4-1) ラット動脈シャント法与:

Umetsu らの方法 (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)) に準じた。雄性 SD 系ラット (体重 250 ~ 350 g) を用い、ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を満たした。血液を 15 分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、実験開始 2 時間に絶食下で投与 (5ml/kg) した。対照群には薬物の代わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、血液循環開始 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

15 (4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性 Sprague-Dawley 系ラット (250-400g, 日本クレア) を使用した。腹部大静脈血栓モデルは、Finkle らの方法 (Thromb. Haemostas., 79, 431-438, 1998) を改変して使用した。ペントバルビタール (50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその 1cm 下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル (Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2 本の糸の間を 200-300ml の空気で膨らませたバルーンで 3 回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を 26G の針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30 分後、もう 1 本の糸を結び、2 本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。さらに、腹部大静脈より 3.8% クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10 容にて 2ml 採血した後、3000rpm で 10 分間遠心して乏血小板血漿 (PPP) を得た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、実験開始 2 時間に絶食下で投与 (5ml/kg) した。対照群には薬物の代

5

わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、部分結紮開始 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で投与した。薬物は、生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性（血栓形成抑制率）は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比（%）で算出した。

5 (4-3) ラット深部静脈血栓症 (DVT) モデル

15

雄性 SD 系ラット（体重 250～350 g）を用いた。ペントバルビタール（50 mg/kg, i. p.）麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した綿糸（長さ 5cm）を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。

20

10 ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い綿糸を腹部大静脈に静置した。30 分間静置後、尾静脈よりヘパリン（200U/kg）を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して綿糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（綿糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は、綿糸静置 5 分前に尾静脈より 1ml/kg の容量で静脈内投与した。薬物は生理食塩水 15 に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。血栓のみの湿重量は、（綿糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に綿糸を浸して測定した湿重量（11.6±0.2mg））より算出した。

25 実験結果

30

35 表1に IC₅₀ を示す。これより、本発明の化合物は優れた FXa 阻害作用を示すことが明らかである。

40 表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
6	0.0058

45

25 産業上の利用可能性

50

55 本発明の化合物（I）またはその塩は、優れた FXa 阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病的予防・治療に用いられる。

55

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

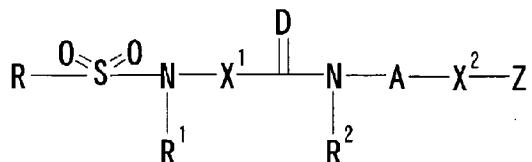
5

179

請求の範囲

10

1. 式



15

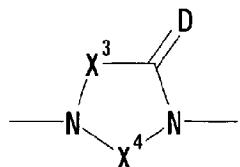
- 5 [式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹およびR²あるいはX¹の置換基およびR²は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよく、X¹およびX²はそれぞれ結合手、置換されていてもよいアルキレン基または置換されていてもよいイミノ基を示す。]
- 10 10 Dは酸素原子または硫黄原子を示し、Aは-N(R³)-Y-または-N=Y-を示し、R³は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、Yは置換されていてもよい鎖状の炭化水素基または置換されていてもよい環状基を示し、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。]
- 15 15 で表される化合物またはその塩。
- 20 2. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
- 25 3. Rが置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。
- 30 4. Rが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。
- 35 5. Rがハロゲン原子またはC₂₋₄アルケニルで置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。
- 40 6. Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル基である請求項1記載の化合物。
- 45 7. Rがハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である請求項1記載の化合物。
- 50 8. R¹およびR²が互いに結合して、-N-X¹-CD-N-とともに式

55

5

10

180



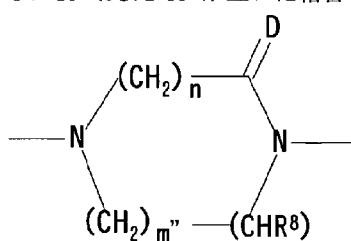
15

[式中、X³は置換されていてもよいC₁₋₂アルキレンを、X⁴は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

5. R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

20

25



30

[式中、nは1又は2を、m''は1又は2を、R⁸は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシリル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

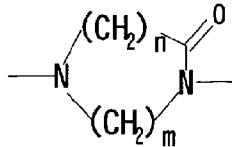
35

40

10. R¹およびR²が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式

45

15



[式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基を形成する請求項1記載の化合物。

50

11. n=1かつm=2である請求項10記載の化合物。

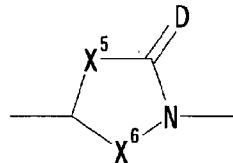
12. X¹の置換基およびR²が互いに結合して、—X¹—CD—N(R²)—で表さ

55

5

181

れる 2 値の基が式



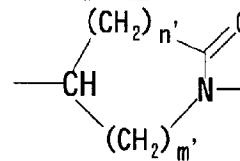
10

[式中、 X^5 は結合手または置換されていてもよいメチレンを、 X^6 は置換されていてもよい C_{2-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を示す請求項 1 記載の化合物。

15

13. X^1 の置換基および R^2 が互いに結合して、 $-\text{X}^1-\text{CD}-\text{N}(\text{R}^2)-$ で表される 2 値の基が式

20



25

[式中、 n' は0又は1を、 m' は2又は3を示す。]で表される基を示す請求項 1 記載の化合物。

30

14. $n'=0$ かつ $m'=2$ である請求項 13 記載の化合物。

35

15. R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

40

16. 置換されていてもよいイミノ基が式 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ [式中、 R^4 は水素原子、

置換されていてもよい炭化水素基またはアシリル基を示す]で表される基である請求項 1 記載の化合物。

45

17. X^1 がメチレンである請求項 1 記載の化合物。

18. X^2 が結合手である請求項 1 記載の化合物。

50

19. R^3 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ホルミルまたは置換されていてもよい低級アルカノイル基である請求項 1 記載の化合物。

20. R^3 が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

55

21. Yが置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

55

5

22. AがーN(R³)—Yーであり、Yが置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

10

23. Yが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

24. Yが置換されていてもよいピペリジン残基である請求項1記載の化合物。

5 25. Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

15

26. Dが酸素原子である請求項1記載の化合物。

27. 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-プロモナフタ

20

10 レン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{

25

メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-プロモナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]ア

30

15 ミノ}-2-ピペラジノン、4-(7-プロモ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{エチル[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-

35

2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ピペラジノン、{[4-(6-クロロナフタ

40

20 レン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル][1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}酢酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリ

45

ジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジンカルボン酸、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-

50

ド、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アミノメチル-4-(6-

55

5

クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、6-アセチルアミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{メチル[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]

10

5 アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸および4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-{[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-オキソ-2-ピペラジン酢酸からなる群から選ばれた化合物またはその塩。

15

28. 請求項27記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

20

29. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

25

30. 抗血液凝固剤である請求項29記載の組成物。

30

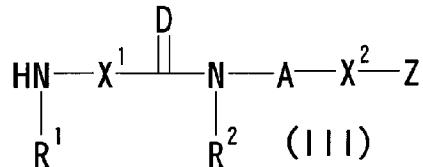
31. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項29記載の組成物。

35

32. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項29記載の組成物。

30

33. 式(I I) $\text{R} \text{S} \text{O}_2 \text{Q}$ [式中、Qは脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(I I I)

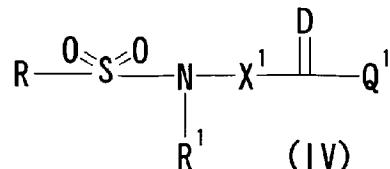


35

[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と反応させるか;

40

20 式(I V)



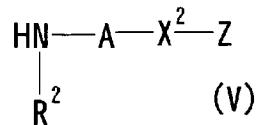
45

[式中、Q¹は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(V)

55

5

184

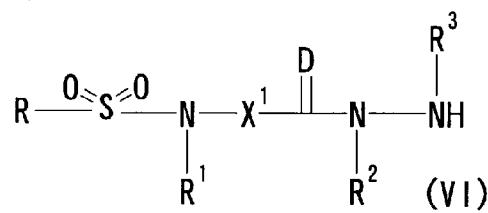


10

〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

15

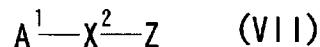
式(VI)



20

〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式(VII)

25

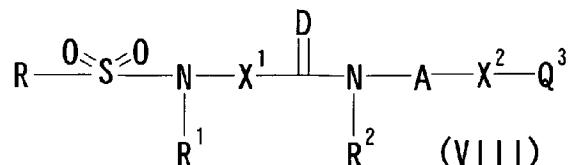


30

〔式中、 A^1 は $\text{Q}^1 - \text{Y}$ または $\text{O} = \text{Y}$ を示し、 Q^1 は脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

40

式(VIII)



45

〔式中、 Q^3 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と

50

式(IX)



55

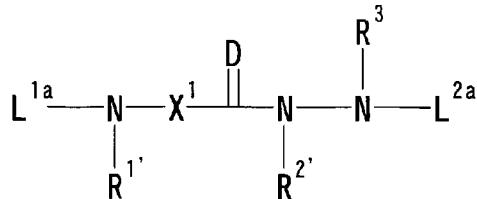
〔式中、 Q^4 は水素原子または脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物又はその塩の製造法。

55

5

185

3 4. 式



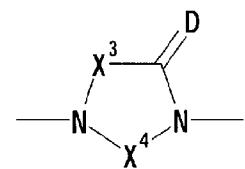
15

[式中、 L^{1a} および L^{2a} はそれぞれ水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 R^1 および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいは $\text{R}^{1'}$ が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X^1 の置換基および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩。

20

25

3 5. R^1 および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{CD}-\text{N}-$ とともに式

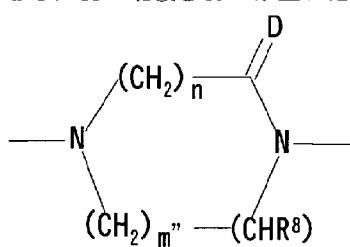


10

[式中、 X^3 は置換されていてもよい C_{1-2} アルキレンを、 X^4 は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を形成する請求項3.4記載の化合物。

35

3 6. R^1 および $\text{R}^{2'}$ が互いに結合して、 $-\text{N}-\text{X}^1-\text{CD}-\text{N}-$ とともに式



45

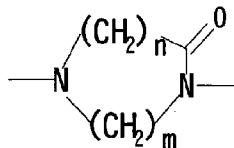
[式中、nは1又は2を、 m'' は1又は2を、 R^8 は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されてい

55

5

てもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルファモイル基を、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を形成する請求項34記載の化合物。

10 5 37. R^{1'}およびR^{2'}が互いに結合して、—N—X¹—CD—N—とともに式



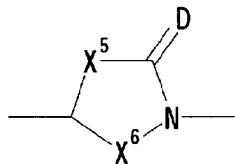
15

20 [式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基を形成する請求項34記載の化合物。

38. n=1かつm=2である請求項37記載の化合物。

25

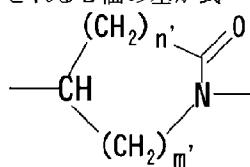
10 39. X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、—X¹—CD—N(R^{2'})—で表される2価の基が式



30

35 [式中、X⁵は結合手または置換されていてもよいメチレンを、X⁶は置換されていてもよいC₂₋₃アルキレンを、Dは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される基を示す請求項34記載の化合物。

15 40. X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、—X¹—CD—N(R^{2'})—で表される2価の基が式



45

45 [式中、n'は0又は1を、m'は2又は3を示す。]で表される基を示す請求

50

20 項34記載の化合物。

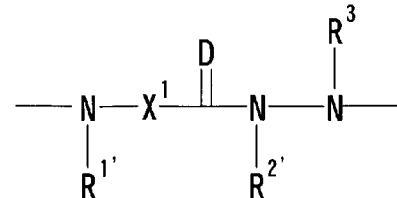
41. n'=0かつm'=2である請求項40記載の化合物。

55

5

187

4 2. 式



15 [式中、R^{1'}およびR^{2'}が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示すか、あるいはR^{1'}が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、X¹の置換基およびR^{2'}が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成していることを示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される
20 2価の基を部分構造として有する化合物又はその塩を含有する酵素阻害剤または受容体調節剤。

25 4 3. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項4 2記載の剤。

10 4 4. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項4 2記載の剤。

30 4 5. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

4 6. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子の阻害方法。

35 4 7. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法。

40 4 8. 血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

45 4 9. 活性化血液凝固第X因子阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

50 5 0. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04, C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541, A61P9/10
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl ⁷ C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04, C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 2000/000465, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 06 January, 2000 (06.01.00), (RN=253795-32-3, 253793-62-3, 253794-06-8) (Family: none)	1-3, 15-20, 25, 26, 29, 33
PX	EP, 957398, A1 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 17 November, 1999 (17.11.99), Compound Nos. 128, 129 & JP, 11-327077, A	1-3, 15-22, 26, 33
X	JP, 11-133545, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 21 May, 1999 (21.05.99), page 11, etc. (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	JP, 11-119373, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 30 April, 1999 (30.04.99), page 37, etc. (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	GREHN Leif et al., "Multisubstituted urea derivatives of hydrazines by a flexible approach with potential application in combinatorial chemistry", <i>Synthesys</i> (1998) (12), pp.1817-21 (RN=220079-60-7)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 August, 2000 (22.08.00)	Date of mailing of the international search report 05 September, 2000 (05.09.00)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-339932, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 22 December, 1998 (22.12.98), page 10, etc. & US, 5962212, A	1-3, 5, 15-22, 26, 33
X	JP, 10-161270, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 19 June, 1998 (19.06.98), page 31, etc. (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	EP, 558961, A2 (BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT), 08 September, 1993 (08.09.93), (RN=152837-93-9) & DE, 4206858, A & CN, 1077961, A & IL, 104931, A & CA, 2091024, A & NO, 9300796, A & AU, 9333950, A & ZA, 9301538, A & JP, 6-25291, A & US, 5556941, A	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 23, 26, 29-33, 48-50
X	WO, 92/19605, A1 (SEARLE, G.D.), 12 November, 1992 (12.11.92), CLAIMS etc. & EP, 512399, A1 & US, 5182272, A & CA, 2108902, A & AU, 9220027, A & JP, 6-510748, A & US, 5283240, A & US, 5393747, A	1-5, 15, 16, 18-20, 25, 26, 29, 33
X	JP, 2-8833, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 12 January, 1990 (12.01.90), Compound Nos. I-9, etc. (Family: none)	1-3, 5, 15, 16, 18-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.111, Abstract No. 134093 & Arm.Khim.Zh., (1988), 41(6), pp.351-357	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	JP, 63-46450, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 27 February, 1988 (27.02.88), Compound No.139 etc. (Family: none)	1-3, 5, 15-20, 26, 30, 33
X	DE, 2602422, A (THOMAE DR.KARL G.M.B.H.), 28 July, 1977 (28.07.77), (RN=64341-29-3) (Family: none)	1-3, 16, 18-20, 26, 29, 33, 34
X	Chemical Abstracts, vol.69, Abstract No.96400 & Collect.Czech.Chem.Commun., (1968), 33(9), pp.3065-3067 (RN=19784-09-9, 19784-08-8, 19784-09-9, 19784-12-4, 19784-13-5)	1-3, 5, 13, 16-22, 26, 29, 33, 34, 40, 42
PX	KIM Yong-Chul et al., "Acyl-hydrazide derivatives of a xanthine carboxylic congener(XCC)as selective antagonists at human A2B adenosine receptor", Drug Dev.Res., (1999), 47(4), pp.178-188 (RN=249892-46-4)	34, 39, 41, 42
PX	DUFFY Kevin J. et al., "Design and synthesis of diamino-pyrrolidine inhibitors of human osteoclast cathepsin K", Bioorg.Med.Chem.Lett., (1999), 9(14), pp.1907-1910	34, 40, 41, 42
X	WO, 98/46582, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 22 October, 1998 (22.10.98), Full text, & ZA, 9803097,A & AU, 9872523, A	34, 40, 41, 42

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& EP, 975612, A1 Chemical Abstracts, vol.126, Abstract No.8639	34, 39, 42-44
X	OBRECHT Damiel et al., "A novel synthesis of (R)-and (S)- α -Alkylated aspartic and glutamic acids: α -alkylated aspartic succinides as new type of β -turn type II and II' mimetics", Tetrahedron, (1995), 51(40), pp.10883-10900	34
X	Chemical Abstracts, vol.110, Abstract No.39341 & Liebigs Ann.Chem., (1988), (12), pp.1127-1133	34, 40, 41
X	Chemical Abstracts, vol.106, Abstract No.188558 & Med.Sci.Res., (1987), 15(1), pp.27-28	34
X	FREIDINGER Roger M., "Bioactive conformation of luteinizing hormone-releasing hormone: evidence from a conformationally analog", Science, (1980), 210(4470), pp.656-658 (RN=75819-46-4, 75819-45-3)	34, 40, 41, 42
X	JP, 49-41488, A (SHINETSU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 18 April, 1974 (18.04.74) (Family: none)	34,
X	GB, 1125671, A (PARKE DAVIS AND CO.), 28 August, 1968 (28.08.68) (Family: none)	34
X	BARRACLOUGH Paul et al., "Synthesis of hexahydrocyclopent-imidazol-2-(1H)-one derivatives displaying selective DP-receptor agonist properties, Bioorg.Med.Chem., (1996), 4(1), pp.81-90 (RN=175733-63-8)	34, 42-44
X	EP, 584694, A1 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT), 02 March, 1994 (02.03.94), & DE, 4228717, A & JP, 7-53590, A & CA, 2105014, A & AU, 9344914, A & ZA, 9306306, A & HU, 65552, A & US, 5554594, A	34, 42-44
X	LEFF P. et al., "Classification of platelet and vascular prostaglandin D2(DP) receptors: estimation of affinities and relative efficacies for a series of novel bicyclic ligands. With an appendix on goodness-of-fit analyses", Br.J.Pharmacol., (1992), 106(4), pp.996-1003	34, 42-44
X	EP, 458642, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 27 November, 1991 (27.11.91), & CN, 1057458, A & US, 5147885, A & JP, 7-2792, A	34, 42-44
X	Chemical Abstracts, vol.110, Abstract No.129192 & Br.J.Pharmacol., (1989), 96(2), pp.291-300	34, 42-44
X	EP, 284202, A1 (WELLCOME FOUNDATION), 28 September, 1988 (28.09.88), & AU, 8812046, A & JP, 63-253072, A & ZA, 8801224, A	34, 42-44
X	MONGE A. et al., "SYNTHESIS OF 3-AMINO-5H-PYRIMIDO [5,4-B] INDOL-4-ONE DERIVATIVES", J.HETEROCYCL.CHEM. (1987),	34, 42-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	24 (2), pp.437-9	
X	EP, 126849, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 05 December, 1984 (05.12.84), & JP, 59-157072, A & DK, 8400758, A & FI, 8400659, A & AU, 8424712, A & ES, 529823, A & ZA, 8401195, A & CA, 1222764, A	33, 42-44
X	MOHAMED E.A. et al., "Synthesis and biological activity of some 3-heterocycl-4 -hydroxy- 6-methyl-2 (1H) -quinolones", Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., (1995), 34B(1), pp.21-6	34, 35
X	LOBANOV P.S. et al., "Structure of condensation products of α -amino acid hydrazides with carbonyl compounds", Zh.Org.Khim., (1978), 14(5), pp.1086-92	34, 35
X	Chemical Abstracts, vol.65, column 19175, Par. h (RN=13032-56-9,13233-93-7)	1-3, 5, 15-20, 26, 29, 33
X	Chemical Abstracts, vol.65, column 9015, Par. e (RN=105730-58-3)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.64, column 807, Par. c (RN=3842-37-3)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.61, column 8212, Par. e (RN=97490-71-6)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	US, 3124610, A (STERLING DRUG INC.), 10 March, 1964 (10.03.64) (Family: none)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.60, column 4105, Par. f (RN=94264-57-0,94759-49-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	GB, 992961, A (CIBA LTD.), 26 March, 1965 (26.03.65) & DE, 1154483, A (RN=97174-28-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	US, 3067237, A (LARSEN AUBREY A.), 04 December, 1962 (04.12.62) (Family: none) (RN=96486-81-6)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.58, column 2504, Par. f (RN=3842-37-3,99751-16-3,105231-89-8	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.56, column 5880, Par. g (RN=91647-58-4, 93016-93-4,93996-59-9, 94916-29-7, 97214-10-3,98529-70-5,99005-20-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.55, column 23394, Par. b (RN=101290-44-2, 101588-92-5, 107773-55-7, 109696-03-9,110055-20-4)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.55, column 13351, Par. b (RN=114400-23-6,121475-21-69)	1-3, 5, 16-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol.51, column 9002, Par. e (RN=130907-07-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), & AU, 9874534, A & JP, 11-236372, A & EP, 986551, A1	1-44, 48-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04034

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 45-47

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions of claims 45 to 47 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds and drug compositions set forth in claims 1, 34 and 42 are disclosed in many publicly known documents as cited in Column C. Therefore, the compounds and drug compositions are not considered as holding a special technical feature in common, and thus this application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/04034

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl? C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04,
 C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541,
 A61P9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl? C07D401/04, 12, 14, 405/12, 14, 409/14, 417/14, 495/04,
 C07D241/08, 207/273, A61K31/496, 4545, 506, 5377, 541,
 A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 2000/000465, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 6. 1月. 2000 (06. 01. 00), (RN=253795-32-3, 253793-62-3, 253794-06-8) (ファミリーなし)	1-3, 15-20, 25, 26, 29, 33
PX	EP, 957398, A1 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 17. 11月. 1999 (17. 11. 99), 128, 129の化合物等& JP, 11-327077, A	1-3, 15-22, 26, 33

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22. 08. 00	国際調査報告の発送日 05.09.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 4P 9159 

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 11-133545, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 21. 5月. 1999 (21. 05. 99), 11頁等 (ファミリーなし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	J P, 11-119373, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 30. 4月. 1999 (30. 04. 99), 37頁等 (ファミリーなし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	GREHN Leif et al., "Multisubstituted urea derivatives of hydrazines by a flexible approach with potential application in combinatorial chemistry", Synthesys, (1998), (12), p. 1817-21 (RN=220079-60-7)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	J P, 10-339932, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 22. 12月. 1998 (22. 12. 98), 10頁等 & US, 5962212, A	1-3, 5, 15-22, 26, 33
X	J P, 10-161270, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 19. 6月. 1998 (19. 06. 98), 31頁等 (ファミリーなし)	1-3, 15-22, 26, 33
X	E P, 558961, A2 (BEHRINGERWERKE AKTIENGESELLSCHAFT), 8. 9月. 1993 (08. 09. 93), (RN=152837-93-9) & DE, 4206858, A&CN, 1077961, A& IL, 104931, A&CA, 2091024, A& NO, 9300796, A&AU, 9333950, A& ZA, 9301538, A&JP, 6-25291, A& US, 5556941, A	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 23, 26, 29-33 48-50
X	WO, 92/19605, A1 (SEARLE, G.D.), 12. 11月. 1992 (12. 11. 92), CLAIMS等 & E P, 512399, A1&US, 5182272, A& CA, 2108902, A&AU, 9220027, A& JP, 6-510748, A&US, 5283240, A& US, 5393747, A	1-5, 15, 16, 18-20, 25, 26, 29, 33
X	J P, 2-8833, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 12. 1月. 1990 (12. 01. 90), 化合物I-9等 (ファミリーなし)	1-3, 5, 15, 16, 18-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 111, 要約番号134093& Arm. Khim. Zh., (1988), 41(6), p. 351-7	1-3, 5, 15-20, 26, 33

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6 3 - 4 6 4 5 0, A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) , 2 7. 2月. 1 9 8 8 (2 7. 0 2. 8 8), 化合物139等 (アミリーナなし)	1 - 3, 5, 1 5 - 2 0, 2 6, 3 0, 3 3
X	D E, 2 6 0 2 4 2 2, A (THOMAE DR. KARL G. M. B. H.) , 2 8. 7月. 1 9 7 7 (2 8. 0 7. 7 7), (RN=64341-29-3) (アミリーナなし)	1 - 3, 1 6, 1 8 - 2 0, 2 6, 2 9, 3 3, 3 4
X	Chemical Abstracts, vol. 69, 要約番号96400& Collect.Czech.Chem.Commun., (1968), 33(9), p. 3065-7 (RN=19784-09-9, 19784-08-8, 19784-09-9, 19784-12-4, 19784-13-5)	1 - 3, 5, 1 3, 1 6 - 2 2, 2 6, 2 9, 3 3, 3 4, 4 0, 4 2
P X	KIM Yong-Chul et al., "Acyl-hydrazide derivatives of a xanthine carboxylic congener(XCC)as selective antagonists at human A2B adenosine receptor", Drug Dev.Res, (1999), 47(4), p. 178-88 (RN=249892-46-4)	3 4, 3 9, 4 2
P X	DUFFY Kevin J. et al., "Design and synthesis of diamino-pyrrolidine inhibitors of human osteoclast cathepsin K", Bioorg.Med.Chem.Lett., (1999), 9(14), p. 1907-10	3 4, 4 0, 4 1, 4 2
X	WO, 9 8 / 4 6 5 8 2, A 1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 2 2. 1 0 月. 1 9 9 8 (2 2. 1 0. 9 8), 全文& Z A, 9 8 0 3 0 9 7, A & A U, 9 8 7 2 5 2 3, A & E P, 9 7 5 6 1 2, A 1	3 4, 4 0, 4 1, 4 2
X	Chemical Abstracts, vol. 126, 要約番号8639	3 4, 3 9, 4 2 - 4 4
X	OBRECHT Damiel et al., "A novel synthesis of (R)-and (S)- α -Alkylated aspartic and glutamic acids: α -alkylated aspartic succinides as new type of β -turn type II and II' mimetics", Tetrahedron, (1995), 51(40), p. 10883-900	3 4
X	Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号39341& Liebigs Ann. Chem., (1988), (12), p. 1127-33	3 4, 4 0, 4 1
X	Chemical Abstracts, vol. 106, 要約番号188558& Med. Sci. Res., (1987), 15(1), p. 27-8	3 4

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FREIDINGER Roger M., "Bioactive conformation of luteinizing hormone-releasing hormone:evidence from a conformationally analog", Science, (1980), 210(4470), p. 656-8 (RN=75819-46-4, 75819-45-3)	34, 40, 41, 42
X	J P, 49-41488, A (SHINETSU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 18. 4月. 1974 (18. 04. 74) (ファミリーなし)	34
X	GB, 1125671, A (PARKE DAVIS AND CO.), 28. 8月. 1968 (28. 08. 68) (ファミリーなし)	34
X	BARRACLOUGH Paul et al., "Synthesis of hexahydrocyclopent-imidazol-2-(1H)-one derivatives displaying selective DP-receptor agonist properties, Bioorg. Med. Chem., (1996), 4(1), p. 81-90 (RN=175733-63-8)	34, 42- 44
X	E P, 584694, A1 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT), 2. 3月. 1994 (02. 03. 94) & DE, 4228717, A&JP, 7-53590, A&CA, 2105014, A&AU, 9344914, A&ZA, 9306306, A&HU, 65552, A&US, 5554594, A	34, 42- 44
X	LEFF P. et al., "Classification of platelet and vascular prostanandin D2(DP) receptors:estimation of affinities and relative efficacies for a series of novel bicyclic ligands. With an appendix on goodness-of-fit analyses", Br. J. Pharmacol., (1992), 106(4), p. 996-1003	34, 42- 44
X	E P, 458642, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 27. 11月. 1991 (27. 11. 91) & CN, 1057458, A&US, 5147885, A&JP, 7-2792, A	34, 42- 44
X	Chemical Abstracts, vol. 110, 要約番号129192& Br. J. Pharmacol., (1989), 96(2), p. 291-300	34, 42- 44
X	E P, 284202, A1 (WELLCOME FOUNDATION), 28. 9月. 1988 (28. 09. 88) & AU, 8812046, A&JP, 63-253072, A&ZA, 8801224, A	34, 42- 44

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MONGE A. et al., "Synthesis of 3-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indol-4-one derivatives", J. Heterocycl. Chem., (1987), 24(2), p. 437-9	34, 42-44
X	E P, 126849, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.) , 5. 1月. 1984 (05. 12. 84) & J P, 59-157072, A&DK, 8400758, A&F I, 8400659, A&AU, 8424712, A&E S, 529823, A&ZA, 8401195, A&CA, 1222764, A	33, 42-44
X	MOHAMED E. A. et al., "Synthesis and biological activity of some 3-heterocyclil-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-quinolones", Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., (1995), 34B(1), p. 21-6	34, 35
X	LOBANOV P.S. et al., "Structure of condensation products of α -amino acid hydrazides with carbonyl compounds", Zh. Org. Khim., (1978), 14(5) p. 1086-92	34, 35
X	Chemical Abstracts, vol. 65, 19175欄, h段 (RN=13032-56-9, 13233-93-7)	1-3, 5, 15-20, 26, 29, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 65, 9015欄, e段 (RN=105730-58-3)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 64, 807欄, c段 (RN=3842-37-3)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 61, 8212欄, e段 (RN=97490-71-6)	1-3, 5, 15, 16, 18-20, 26, 33
X	U S, 3124610, A (STERLING DRUG INC.) , 10. 3月. 1964 (10. 03. 64) (ファミリーなし)	1-3, 15-22, 26, 33

C(続き)引用文献の カテゴリーエ	関連すると認められる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 60, 4105欄, f段(RN=94264-57-0, 94759-49-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	GB, 992961, A (CIBA LTD.), 26. 3月. 1965 (26. 03. 65) & DE, 1154483, A (RN=97174-28-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	U.S., 3067237, A (LARSEN AUBREY A.), 4. 12月. 1962 (04. 12. 62) (ファミリーなし) (RN=96486-81-6)	1-3, 15-22, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 58, 2504欄, f段(RN=3842-37-3, 99751-16-3, 105231-89-8)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 56, 5880欄, g段(RN=91647-58-4, 93016-93-4, 93996-59-9, 94916-29-7, 97214-10-3, 98529-70-5, 99005-20-6)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 55, 23394欄, h段(RN=101290-44-2, 101588-92-5, 107773-55-7, 109696-03-9, 110055-20-4)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 55, 13351欄, b段(RN=114400-23-6, 121475-21-69)	1-3, 5, 16-20, 26, 33
X	Chemical Abstracts, vol. 51, 9002欄, e段(RN=130907-07-2)	1-3, 5, 15-20, 26, 33
A	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 3. 12月. 1998 (03. 12. 98) & AU, 9874534, A&JP, 11-236372, A& EP, 986551, A1	1-44, 48-50

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/04034

第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 45-47 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 45-47 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1, 34, 42 に記載された化合物、医薬組成物は下記C欄に記載されるように
多数の公知文献に記載されており、かかる化合物、医薬組成物が特別な技術的特徴を共有しているものとは認められず、本出願は単一性を有しない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。